



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL
DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN
PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO**

MARÍA ELENA VILLACASTÍN RUIZ

Valladolid, 2014

DIRECTOR:

Dr. D. Agustín Caro-Patón Gómez

- Catedrático del Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

CODIRECTORES:

Dr. D. Hermógenes Calero Aguilar

- Jefe de Sección de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Río Hortega.

Dr. D. Baltasar Pérez Saborido

- Profesor Asociado del departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.
- Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Río Hortega.



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

(Art. 21 del R.D. 1393/2007 de 29 de octubre y Art. 4 c)
de la Normativa para la defensa de la Tesis Doctoral)

D. **Agustín Caro-Patón Gómez**, con D.N.I. nº 12162547D, Catedrático del departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, D. **Hermógenes Calero Aguilar** con DNI nº 09272049-J, Jefe de Sección de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Río Hortega y D. **Baltasar Pérez Saborido**, con D.N.I. nº 33389848-N, profesor del departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia.

Como Directores de la Tesis Doctoral titulada “EVALUACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO” presentada por D.ª **María Elena Villacastín Ruiz**, con DNI 71138511V, alumna del programa de Doctorado en Medicina Interna (M17) impartido por el departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología.

Autorizamos la presentación de la misma, considerando que reúne las condiciones de originalidad, metodología y rigor científico necesarias para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Valladolid a 20 de Octubre de 2014.

Fdo.: Agustín Caro-Patón Gómez

Fdo.: Hermógenes Calero Aguilar

Fdo.: Baltasar Pérez Saborido

A mis padres.
(191, mi Comandante)

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que durante estos años han formado parte de este trabajo y a quienes quiero expresar mi gratitud por su apoyo y confianza, sin ellos no hubiera sido posible realizar este proyecto.

A Agustín Caro-Patón Gómez, por su infinita paciencia, presurosas lecturas y correcciones, por los paseos al hospital y por su valiosa aportación científica y humana. Por ser un sencillito gran hombre que me deja una huella imborrable.

A Hermógenes Calero Aguilar, mi maestro y mentor en la Radiología Intervencionista, porque apostó por mí, supo mostrarme todo lo complejo y apasionante que resulta este trabajo y me enseñó y sigue enseñando el camino.

A Baltasar Pérez Saborido, un ejemplo de buen hacer, de trabajo duro y hombre de ciencias. Siempre acompañado por una sonrisa y un puñado de jóvenes doctores atendiendo sus lecciones.

A Manuel González Sangrador y María Luz de Andrés Loste, trabajos en la sombra, analizando datos y rescatando literatura sin los que esta tesis no hubiese alcanzado el final.

A todos los compañeros hepatólogos, anatomo-patólogos y radiólogos, cuyos informes han sido mi fuente de datos. No puedo olvidar que este estudio ha sido posible gracias a su buen hacer diario.

A Rebeca Pintado y Sara Plaza, mis compañeras de faena y amigas, que no han dudado en cubrir mi puesto cada vez que por éste u otros motivos menos gratos, lo he necesitado y por mantenerme al día de la vida científica en este tiempo que esta labor me ha tenido absorbida. Gracias por los capotes y las risas.

A Elena Gil y Mirella González por ayudarme en las pequeñas batallas con el ordenador y los idiomas. Y por mucho más que eso, por el apoyo y la permanente disponibilidad.

A mis hermanos, Maite, Mar y Carlos, por ser un gran soporte en un año difícil para todos nosotros y porque sigo aprendiendo de los tres cada día.

A mis padres por darme la generosa y desinteresada oportunidad de llegar hasta aquí y por ser una permanente lección de vida.

A Marcos por ser mi ejemplo de esfuerzo, por ser el hombro para llorar pero también para bailar.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ADC	Coeficiente de difusión aparente
AFP	Alfafetoproteína
BCLC	<i>Barcelona-Clinic Liver Cancer</i>
CBP	Cirrosis biliar primaria
CCI	Coeficiente de correlación intraclase
CEUS	Ultrasonido mejorado con contraste
CHC	Carcinoma hepatocelular
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program Investigators</i>
DE	Desviación estándar
DWI	Imágenes de difusión ponderada
E	Especificidad
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EHNA	Enfermedad por hígado graso no alcohólico
ELTR	<i>European Liver Transplant Registry</i>
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
Gd-BOPTA	Gadobenato de dimeglumina
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetato de dimeglumina
HAI	Hepatitis autoinmune

HTP	Hipertensión portal
IC	Intervalo de confianza
IJ	Índice de Youden
IL	Interleucina
INR	Ratio internacional normalizado del tiempo de protrombina
IV	Intravenoso
Ln	Logaritmo neperiano
MCI	Medios de contraste yodados
MELD	<i>Model for end-stage Liver Disease</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MW	Ablación con microondas
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
OPNT	<i>Organ Procurement Transplantation Network</i>
ORD	Odds ratio diagnóstica
PEI	Inyección percutánea de etanol
PST	Escala de estado funcional
RETH	Registro Español de Trasplante Hepático
RFA	Ablación con radiofrecuencia
RM	Resonancia magnética
ROI	<i>Region of interest</i>
RV-	Razón de verosimilitud negativa
RV+	Razón de verosimilitud positiva
S	Sensibilidad
SPIO	Óxido de hierro superparamagnético
STARD	Estándares para el informe de estudios de precisión diagnóstica

STIR	Imágenes con recuperación de la inversión
TACE	Quimioembolización transarterial
TACE-DEB	Quimioembolización con bolas de elución de fármacos
TAE	Embolización transarterial
TC	Tomografía computarizada
TCMD	Tomografía computarizada multidetector
TFN	Tasa de falsos negativos
TFP	Tasa de falsos positivos
TH	Trasplante hepático
THDV	Trasplante hepático de donante vivo
TIPS	Shunt porto-sistémico intrahepático transyugular
TNM	Modelo tamaño-ganglios-metástasis
TP	Tratamiento percutáneo
UCSF	<i>University of California, San Francisco</i>
UH	Unidades Hounsfield
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
US	Ultrasonido
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	IX
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	XI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Cirrosis	3
1.1.1 Definición	3
1.1.2 Epidemiología	3
1.1.3 Etiología	4
1.1.4 Historia natural	5
1.1.5 Índices pronósticos	6
1.2 Nódulos en el hígado cirrótico	9
1.3 Carcinoma hepatocelular	11
1.3.1 Epidemiología	11
1.3.2 Etiología y factores de riesgo	12
1.3.3 Presentación clínica	13
1.3.4 Diagnóstico	14
1.3.5 Clasificación pronóstica: estadiaje	19
1.3.6 Tratamiento	22
1.3.6.1 Resección	25
1.3.6.2 Trasplante hepático	25
1.3.6.3 Tratamientos percutáneos	31
1.3.6.4 Quimioembolización transarterial	35
1.3.6.5 Sorafenib	37
1.4 Técnicas de imagen	38
1.4.1 Ecografía	39
1.4.2 Tomografía computarizada	40
1.4.3 TC tras la inyección de lipiodol	43

1.4.4 Resonancia magnética	44
1.5 Carcinoma hepatocelular en la imagen	47
1.5.1 CHC en la ecografía	49
1.5.2 CHC en la tomografía computarizada	50
1.5.3 CHC en la resonancia magnética	53
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
2.1 Objetivo general	58
2.2 Objetivos específicos	58
3. MATERIAL Y MÉTODOS	59
3.1 Pacientes	59
3.1.1 Criterios de inclusión	59
3.1.2 Criterios de exclusión	59
3.1.3 Grupo de estudio	60
3.2 Definición de las variables objeto del estudio	61
3.2.1 Variables relativas a los pacientes	61
3.2.2 Variables relativas a los tumores	65
3.3 Métodos de imagen	66
3.3.1 Ecografía	66
3.3.2 Tomografía computarizada	67
3.3.3 TC postembolización con lipiodol	69
3.3.4 Resonancia magnética	69
3.4 Trasplante hepático	71
3.5 Estudio morfológico del explante	72
3.6 Método estadístico	74
3.6.1 Recogida y procesamiento de los datos	74
3.6.2 Análisis estadístico	74
3.6.3 Análisis descriptivo	74
3.6.4 Análisis bivariante	75
3.6.5 Estudio de las pruebas diagnósticas	75
3.6.5.1 Validez	76
3.6.5.1.1 Medidas de validez interna	76
3.6.5.1.2 Medidas de validez externa	77

3.6.5.1.3 Medidas de validez global	79
3.6.5.2 Fiabilidad	80
3.7 Revisión bibliográfica	82
4. RESULTADOS	83
4.1 Análisis por pacientes	83
4.1.1 Estadística descriptiva	83
4.1.1.1 Variables epidemiológicas	83
4.1.1.2 Datos clínicos	85
4.1.1.3 Seguimiento	87
4.1.1.4 Pruebas de imagen	89
4.1.1.5 Examen morfológico del explante	90
4.1.2 Estadística inferencial	92
4.1.2.1 Sexo	92
4.1.2.1.1 Variables epidemiológicas	92
4.1.2.1.2 Datos clínicos	92
4.1.2.1.3 Seguimiento	93
4.1.2.1.4 Pruebas de imagen	93
4.1.2.1.5 Examen morfológico del explante	94
4.1.2.2 Edad	95
4.1.2.2.1 Variables epidemiológicas	95
4.1.2.2.2 Datos clínicos	96
4.1.2.2.3 Seguimiento	96
4.1.2.2.4 Pruebas de imagen	97
4.1.2.2.5 Examen morfológico del explante	98
4.1.2.3 Etiología	99
4.1.2.3.1 Variables epidemiológicas	99
4.1.2.3.2 Datos clínicos	101
4.1.2.3.3 Seguimiento	102
4.1.2.3.4 Pruebas de imagen	102
4.1.2.3.5 Examen morfológico del explante	104
4.1.2.4 Éxito	106
4.1.2.4.1 Variables epidemiológicas	106

4.1.2.4.2 Datos clínicos	107
4.1.2.4.3 Pruebas de imagen	107
4.1.2.4.4 Examen morfológico del explante	108
4.1.2.5 Hepatocarcinoma en el explante	108
4.1.2.5.1 Variables epidemiológicas	108
4.1.2.5.2 Datos clínicos	110
4.1.2.5.3 Seguimiento	111
4.1.2.5.4 Pruebas de imagen	112
4.1.2.5.5 Examen morfológico del explante	114
4.1.3 Estudio de las pruebas de imagen	114
4.2 Análisis por nódulos tumorales	119
4.2.1 Estadística descriptiva	119
4.2.1.1 Tamaño	119
4.2.1.2 Localización	121
4.2.1.3 Tratamiento	122
4.2.1.4 Pruebas de imagen	122
4.2.2 Estadística inferencial	123
4.2.2.1 Tamaño tumoral	123
4.2.2.1.1 Localización	123
4.2.2.1.2 Tratamiento	124
4.2.2.1.3 Pruebas de imagen	124
4.2.2.2 Localización tumoral	126
4.2.2.3 Tratamiento previo	127
4.2.3 Estudio de las pruebas de imagen	128
5. DISCUSIÓN	131
5.1 Análisis por pacientes	131
5.1.1 Edad	131
5.1.2 Sexo	133
5.1.3 Etiología	134
5.1.4 Indicación del trasplante	136
5.1.5 Mortalidad	137
5.1.6 Pruebas de imagen	138

5.1.7 Examen morfológico del explante	142
5.2 Análisis por nódulos tumorales	146
5.2.1 Tamaño	146
5.2.2 Localización	147
5.2.3 Tratamiento previo	148
5.3 Estudio de las pruebas de imagen	150
5.3.1 Ecografía	151
5.3.1.1 Sensibilidad	151
5.3.1.2 Especificidad	154
5.3.1.3 Otros indicadores de validez	155
5.3.2 Tomografía computarizada	156
5.3.2.1 Sensibilidad	156
5.3.2.2 Especificidad	159
5.3.2.3 Otros indicadores de validez	159
5.3.3 Resonancia magnética	160
5.3.3.1 Sensibilidad	160
5.3.3.2 Especificidad	161
5.3.3.3 Otros indicadores de validez	162
5.3.3.4 Comentarios en relación con nuevos avances en RM	162
5.3.4 TC postembolización con lipiodol	164
5.3.4.1 Indicadores de validez	164
5.3.5 Combinación de pruebas diagnósticas	165
5.3.6 Estadiaje tumoral	168
5.3.7 Análisis por tumores de falsos positivos y falsos negativos	171
6. CONCLUSIONES	175
7. BIBLIOGRAFÍA	179

1. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es un proceso difuso caracterizado por la fibrosis y el cambio de la arquitectura hepática normal por nódulos estructuralmente anómalos.¹ Representa la fase terminal de diferentes enfermedades hepáticas de distinta etiología. En general, las causas más frecuentes conocidas de cirrosis a nivel mundial en la edad adulta son el alcohol y las hepatitis por los virus B (VHB) y C (VHC). En nuestro medio el alcohol representa el 40%, la infección crónica por el VHC otro 40% y el VHB el 10%.²

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una complicación frecuente de la cirrosis, y se estima que la probabilidad de esta población de riesgo de desarrollar un CHC a los 5 años es del 20%. Es una de las neoplasias sólidas más frecuentes en el mundo. En nuestro medio tiene una incidencia intermedia con 5 a 10 casos por 100.000 habitantes y año.³

Durante décadas se ha considerado una situación de muy mal pronóstico. Starzl et al⁴ en el nacimiento del trasplante hepático (TH), creyeron que este tratamiento sería la indicación primaria y la cura de los tumores hepáticos. Se trasplantó a sujetos con lesiones de gran tamaño, múltiples, o con afectación de estructuras vasculares mayores. Con este grupo de candidatos, los resultados fueron muy desfavorables, con supervivencias globales y libres de enfermedad muy cortas.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, sobre todo debido al número limitado de órganos de los que disponemos, se sigue indicando el TH por CHC pero únicamente a sujetos en estadios precoces de su enfermedad para así obtener las máximas probabilidades de supervivencia. Ahora el número y tamaño de nódulos tienen un importante papel en la indicación del trasplante. Los mejores resultados del TH en pacientes con cirrosis se obtienen siguiendo los criterios de Milán, que son: un nódulo único menor de cinco centímetros. Si es múltiple, que sean menos de tres nódulos y el mayor no supere los tres centímetros de diámetro y sin trombosis tumoral de la porta y venas suprahepáticas.⁵ Por todo ello, las pruebas de diagnóstico por imagen adquieren un total protagonismo, ya que permitirán poner de manifiesto la existencia de una tumoración en el paciente cirrótico, así como su estadio evolutivo (tamaño, número, relaciones vasculares...).

En la mayoría de los pacientes cirróticos en seguimiento, el CHC se descubre durante los controles ecográficos periódicos. La ecografía hepática muestra un nódulo hepático sólido de aspecto variable. El CHC tiene un comportamiento específico en los estudios de imagen dinámicos con contraste, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). Así como una ávida captación de lipiodol en las arteriografías selectivas.

Las pruebas de imagen, como ecografía, TC y RM realizadas 3 meses antes del TH para detectar la lesión principal tienen una sensibilidad del 79, el 81 y el 89%, respectivamente. La sensibilidad es menor para nódulos pequeños o lesiones múltiples⁶ y cuando el intervalo hasta el TH supera los 6 meses.⁷

En general, las imágenes en fase pre-TH subestiman el estadio en un 16% y lo sobrestiman en un 9%, como se ha objetivado con los estudios histopatológicos.⁸

Nuestro centro, el Hospital Universitario Río Hortega es centro de referencia regional del trasplante hepático. Nos propusimos este trabajo con el objetivo principal de valorar, según nuestra experiencia en el Servicio de Radiodiagnóstico, la eficacia de las distintas pruebas de imagen en la detección preoperatoria de CHC en los pacientes candidatos a trasplante hepático.

1.1.- CIRROSIS

1.1.1 DEFINICIÓN

La cirrosis es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. El concepto de cirrosis es histológico. En 1977 expertos de la Organización Mundial de la Salud definieron la cirrosis hepática como un “proceso difuso caracterizado por la fibrosis y el cambio de la arquitectura hepática normal por nódulos estructuralmente anómalos”.¹

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis hepática es una enfermedad frecuente en todo el mundo y su prevalencia es variable de un país a otro dependiendo de los factores etiológicos. Suele manifestarse hacia la cuarta o quinta década de la vida. Es

INTRODUCCIÓN

más frecuente en el sexo masculino, probablemente porque la infección por los virus de las hepatitis y el etilismo son más frecuentes en el varón.⁹

1.1.3 ETIOLOGÍA

La hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) con más de 400 millones de enfermos infectados en el mundo representa la causa etiológica más importante.¹⁰

Aproximadamente el 90% de los casos de cirrosis hepática en países occidentales se deben al abuso de alcohol, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA) y la hepatitis crónica vírica.⁹

Etiologías menos frecuentes son la cirrosis biliar primaria, la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune, entre otras. La causa de la cirrosis permanece desconocida en cerca del 10% de los casos (cirrosis criptogénica) y se cree que, aproximadamente el 70% de estos casos, están relacionados con la EHNA dentro del contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, mientras que el resto puede estar en relación con mecanismos autoinmunes.¹¹

La presencia concomitante de varios factores etiológicos como la hemocromatosis y el alcohol, o el alcohol y la hepatitis C pueden acelerar la progresión a cirrosis.⁹

1.1.4 HISTORIA NATURAL

La evolución de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática, denominada “cirrosis compensada”, seguida de una fase de progresión, en general más acelerada, conocida como “cirrosis descompensada” en la que se desarrollan complicaciones derivadas de la hipertensión portal y de la insuficiencia hepática.

Se definen cuatro estadios basados en la presencia o ausencia de alteraciones secundarias a la hipertensión portal. (Figura 1).¹² En la fase de cirrosis compensada, la presión portal suele ser inferior al umbral de desarrollo de varices gastro-esofágicas y ascitis. Este umbral (10mmHg) es conocido como hipertensión portal clínicamente significativa.¹³ Conforme la enfermedad hepática avanza, la hipertensión portal aumenta y la función hepática disminuye, lo que da lugar al desarrollo de ascitis, hemorragia digestiva por varices, encefalopatía hepática e ictericia. La aparición de cualquiera de estas manifestaciones marca la transición entre la fase compensada y la fase descompensada de la cirrosis.

La enfermedad es grave y los pacientes fallecen por complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, como hemorragia digestiva por varices esofágicas o síndrome hepatorenal, por insuficiencia hepática, degeneración neoplásica, infecciones bacterianas (peritonitis bacteriana espontánea) y otras.

El desarrollo de hepatocarcinoma puede acelerar el curso de la enfermedad tanto en la fase compensada como en la descompensada.¹²

INTRODUCCIÓN

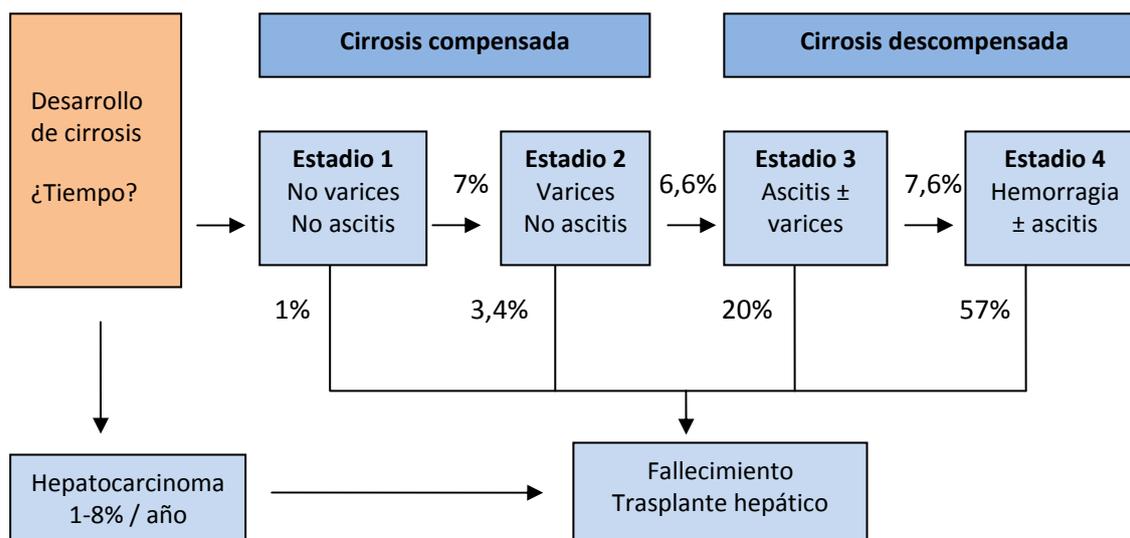


FIGURA 1.- Historia natural de la cirrosis hepática.
Estadios clínicos y probabilidades de evolución en un año.¹²

1.1.5 ÍNDICES PRONÓSTICOS

El pronóstico de la cirrosis hepática depende de la etiología, las manifestaciones clínicas, las alteraciones analíticas, la gravedad de las lesiones histológicas y las posibilidades de tratamiento.

La valoración adecuada del pronóstico de vida en pacientes cirróticos es de gran relevancia clínica, ya que contribuye a tomar decisiones terapéuticas tales como la indicación de cirugía, de shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) o de trasplante hepático.

En los últimos 50 años se han desarrollado diferentes escalas clínicas para determinar este pronóstico. Una de las más conocidas fue la desarrollada por Child y Turcotte en 1964. Recoge varios parámetros clínicos y analíticos: la albúmina sérica, la bilirrubina sérica total, la presencia e intensidad de la

ascitis, la presencia y gravedad de la encefalopatía hepática y el estado nutricional.¹⁴ Esta clasificación es útil no sólo como predictor de la supervivencia, sino también como un índice fiable de ocurrencia de complicaciones.

Posteriormente, se han propuesto muchas modificaciones de la clasificación original de Child y Turcotte. La más ampliamente utilizada es la de Child-Pugh ¹⁵ en la que se omite el estado nutricional e incluye la actividad de protrombina. (Tabla 1). Esta clasificación es muy útil por su simplicidad, disponibilidad, bajo coste y una buena capacidad de predicción de la supervivencia a corto plazo (1 y 2 años).

	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Bilirrubina	< 2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Ascitis	Ausente	Responde a diuréticos	Ascitis refractaria
Encefalopatía	Ausente	Grado I - II	Grado III - IV

La puntuación de Child-Pugh (5-15 puntos) es el resultado de la suma de la puntuación de cada una de las 5 variables. De esa forma se determina: Child A: 5-6 puntos; mortalidad 0% a 1 año y 15% a los 2 años; Child B: 7-9 puntos, mortalidad 20% a 1 año y 40% a los 2 años; Child C: 10-15 puntos; mortalidad 55% a 1 año y 65% a los 2 años.

TABLA 1.- Clasificación de Child-Pugh

Esta clasificación tiene limitaciones, como la inclusión de dos variables cuya evaluación puede ser subjetiva, por lo que hace una década, investigadores de la Clínica Mayo en Estados Unidos desarrollaron el sistema de puntuación MELD (*model end-stage liver disease*).¹⁶

INTRODUCCIÓN

El modelo MELD, al igual que la clasificación de Child-Pugh, surgió como un modelo para predecir la supervivencia en pacientes sometidos a *shunt* portosistémicos, en este caso creados por vía intrahepática (TIPS).

El modelo usa únicamente variables objetivas y sencillas de determinar, como las concentraciones séricas de bilirrubina, creatinina y la INR (*international normalized ratio*) del tiempo de protrombina. A partir de estas variables, se obtiene una puntuación (MELD *risk score* = R) que es predictiva de supervivencia a los tres meses (Tabla 2).¹⁷

Índice de MELD	Mortalidad a los 3 meses
< 9	1,9%
10-19	6%
20-29	19%
30-39	52,3%
> 40	71,3%
MELD score = 9,57 Ln (creatinina, mg/dl) + 3,78 Ln (bilirrubina, mg/dl) + 11,2 Ln	

TABLA 2. – MELD (Model End-Stage Liver Disease)

Un defecto del MELD es que no tiene en cuenta las complicaciones de la hipertensión portal, tales como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, y encefalopatía. Una forma indirecta de incluir parte de estas complicaciones en el MELD, es añadir el sodio sérico a la fórmula. (MELD-Na).¹⁸

El índice MELD ha sido validado en diversas publicaciones de pacientes cirróticos de distintas etiologías y con diferente estado de gravedad. Todos los estudios han demostrado que el índice MELD es reproducible y con una excelente capacidad predictiva de la mortalidad de los pacientes cirróticos ambulatorios y hospitalizados, tanto a los 3 meses como al año. Por otra parte,

en un análisis retrospectivo de pacientes con puntuación MELD igual o menor a 14 se determinó que éstos presentan una supervivencia sin trasplante igual o superior que los trasplantados. Por este motivo se recomendó que fuesen candidatos a trasplante los pacientes con puntuación MELD superior a 15.¹⁷ Como veremos más adelante, una excepción a la priorización por puntuación MELD la constituyen los pacientes que presentan un hepatocarcinoma con indicación de trasplante hepático.

De este modo, tras ser levemente modificado por la UNOS (*United Network for Organ Sharing*) para considerar las particularidades de los pacientes con hepatocarcinoma, el sistema MELD fue introducido oficialmente en el año 2002 como el método oficial de priorización de pacientes en lista de espera para trasplante hepático con donante cadavérico en Estados Unidos. Así, se estableció una política de asignación de órganos basada en la gravedad del paciente y no en la antigüedad en la espera del órgano. Este índice se aplica hoy en día en muchas unidades de trasplante hepático.¹¹

1.2 NÓDULOS EN EL HÍGADO CIRRÓTICO

En el paciente cirrótico, pueden encontrarse varios tipos de nódulos hepáticos. En el pasado, estos nódulos tenían múltiples denominaciones. La terminología se simplificó según la clasificación acordada en 1994 por el Grupo Internacional de Trabajo del Congreso Mundial de Gastroenterología.¹⁹

El nódulo cirrótico corresponde a un nódulo de regeneración sin atipia celular, rodeado de una fibrosis septal. Desde el punto de vista morfológico, la

INTRODUCCIÓN

cirrosis se divide en tres tipos según el tamaño de los nódulos de regeneración. Así, en la cirrosis micronodular el tamaño de los nódulos es regular y tiene menos de 3 mm de diámetro. La cirrosis macronodular se caracteriza por la presencia de septos y nódulos que difieren en el tamaño pero muchos de ellos superan los 3 mm de diámetro. Por último, la cirrosis macro-micronodular o mixta presenta la misma proporción de micro y macronódulos.²⁰

El nódulo displásico se caracteriza por la presencia de displasia pero sin criterios de malignidad. Su tamaño es frecuentemente inferior a 10 mm, pero en ocasiones puede llegar a medir 20 mm. Los nódulos displásicos se clasifican como de alto o bajo grado dependiendo de la atipia celular (bajo grado: ligera atipia, alto grado: atipia moderada o intensa).

El tercer tipo de nódulo corresponde a los hepatocarcinomas (CHC), presenta atipias citológicas e histológicas con criterios de malignidad. Se denomina carcinoma hepatocelular pequeño a aquel que mide menos de 2cm de diámetro.

La carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos que avanza desde el nódulo cirrótico, el nódulo con displasia, el nódulo displásico con zonas de atipia características de un tumor maligno, el pequeño CHC, y el CHC avanzado.^{21, 22} Dado que este proceso constituye un espectro continuo de anomalía, diferenciar los CHC pequeños de masas nodulares no malignas en un hígado cirrótico es extremadamente difícil mediante imagen.

Cuanto más pequeño sea un nódulo, más probabilidades hay de que sea benigno. A pesar de ello, no excluye la posibilidad de que existan

hepatocarcinomas en nódulos pequeños. Es por eso que el tamaño no es un criterio absoluto.

Otro criterio de diferenciación entre los nódulos malignos y los benignos es la vascularización. Los capilares sinusoidales del hígado están alimentados por ramas de la vena porta y ramas de la arteria hepática. Un nódulo benigno tiene una vascularización mixta, predominando el aporte portal. Un hepatocarcinoma no tiene vascularización portal, sino que su irrigación depende de la arteria hepática (neoangiogénesis). Esta modificación entre los nódulos benignos y malignos permite distinguirlos.²³ Esto debe igualmente ser tomado con precaución, pues diferentes patologías crónicas pueden invertir los flujos y la vascularización del órgano (fibrosis, grandes nódulos, etc.).

Todas estas generalidades nos permiten entender la dificultad en la detección del hepatocarcinoma en los hígados cirróticos.

1.3 CARCINOMA HEPATOCELULAR

1.3.1 EPIDEMIOLOGÍA

El CHC es el séptimo tumor más frecuente en el mundo, y ocupa el tercer lugar como causa de muerte relacionada con cáncer.^{24, 25}

Más del 80% de estos tumores se diagnostican en Asia y África, principalmente en relación con el VHB. En Europa y los Estados Unidos la incidencia es relativamente baja y hasta 2/3 partes de ellos ocurren en relación con el VHC. España y el área mediterránea tienen una incidencia intermedia (entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes y año).^{3, 24, 26}

INTRODUCCIÓN

Hay datos que indican que la tasa de mortalidad del carcinoma hepatocelular asociada a la cirrosis está aumentando en algunos países desarrollados, mientras que la mortalidad por complicaciones de cirrosis distintas del CHC está disminuyendo o se mantiene estable. Los estudios de cohorte indican que el CHC es actualmente la principal causa de muerte relacionada con el hígado en pacientes con cirrosis compensada.²⁷

1.3.2 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los factores etiológicos del CHC son: la cirrosis hepática de cualquier etiología, la hepatitis crónica por virus B, y algunos agentes carcinogénicos como la aflatoxina, una micotoxina muy frecuente como causa etiológica en algunas partes de Asia y África.

En general, un tercio de los pacientes cirróticos desarrollan CHC durante su vida. A largo plazo, los estudios de seguimiento han demostrado que aproximadamente el 1-8% al año de los pacientes con cirrosis desarrollan CHC.²⁸

Todas las formas etiológicas de la cirrosis pueden complicarse con el desarrollo de CHC, pero el riesgo es mayor en los pacientes con infección por los virus de las hepatitis y, además, el riesgo de CHC se incrementa en presencia de coinfección VHB y VHC o VHC y VHD (2 a 6 veces, con respecto a cada infección por sí sola), y con el abuso de alcohol (2 a 4 veces con respecto a la abstinencia de alcohol).²⁷

La obesidad, la diabetes y la esteatohepatitis no alcohólica han llegado a ser reconocidos como una causa de CHC, a pesar del desconocimiento de los mecanismos por los que pueden llegar a desarrollar CHC.²⁸

La edad avanzada, el sexo masculino, y los marcadores de severidad de la enfermedad hepática (recuento de plaquetas menor de 100×10^3 , presencia de varices esofágicas) son predictores importantes de CHC independientes de la etiología de la cirrosis. Estudios recientes han demostrado que la incidencia de CHC aumenta en paralelo a la presión portal (medida directamente con el gradiente de presión venoso hepático o indirectamente mediante el grado de rigidez del hígado determinado con elastografía).²⁸

La causa más frecuente de CHC en nuestro medio es la cirrosis hepática ocasionada por el virus de la hepatitis C, con una incidencia anual del 2-8%.²⁷ Varela et al analizan 705 casos de CHC provenientes de 62 centros de España entre los años 2008 y 2009. El 89% asientan sobre un hígado cirrótico. Las causas etiológicas más frecuentes en nuestro país resultaron VHC (42,3%), alcohol (30,3%) y causa mixta: alcohol y VHC (9,2%).²⁹

1.3.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Habitualmente el CHC no presenta síntomas. Puesto que la mayoría de ellos se desarrollan sobre un hígado cirrótico, el paciente puede padecer los síntomas propios de la cirrosis. La descompensación de un cirrótico debe hacer pensar, entre otras posibilidades, en la aparición de un CHC. Un porcentaje mínimo de pacientes, cuyo CHC se desarrolla sobre un hígado sano, puede

INTRODUCCIÓN

presentar síntomas inespecíficos del tipo dolor, pérdida de peso, masa palpable, etc.

Han sido descritas en la literatura otras presentaciones más raras, como son: ictericia obstructiva cuando la tumoración comprime la vía biliar; hemobilia si la tumoración se rompe hacia el conducto biliar; hemoperitoneo si se rompe hacia el peritoneo; dolor óseo o disnea si la presentación es metastásica; fiebre si el CHC es grande y presenta necrosis central tumoral, etc.

Algunos pacientes pueden presentar síntomas diversos secundarios a síndrome paraneoplásico. Los más frecuentemente descritos son: hipoglucemia producida por gran metabolismo energético del tumor y secreción de sustancias semejantes a la insulina; eritrocitosis por secreción de eritropoyetina; hipercalcemia por secreción de proteínas relacionadas con la parathormona; diarrea acuosa por secreción de péptido intestinal vasoactivo o de prostaglandinas, y síntomas cutáneos diversos (dermatomiositis, pénfigo, queratosis seborreica, pitiriasis, porfiria cutánea tarda, etc.). En ocasiones puede presentar síntomas propios de los lugares en los que metastatiza más frecuentemente (pulmón, ganglios linfáticos, huesos, suprarrenales y cerebro).³⁰

1.3.4 DIAGNÓSTICO

Existe evidencia científica de nivel I (Tabla 3)³¹ para que los sujetos con alguno de los factores de riesgo conocidos deban ser incluidos en programas de detección precoz. Se acepta que el cribado es costo-efectivo cuando el

riesgo de CHC es mayor de 1,5% al año. Basándose en este criterio, los pacientes adultos con VHB crónica sin cirrosis desarrollada deben formar parte del programa de cribado. Resumimos en la Tabla 4 los pacientes que, según las guías, son susceptibles de cribado de CHC. ³²

NIVEL DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Ensayos controlados aleatorizados
II-1	Ensayos controlados no aleatorizados
II-2	Estudios analíticos de cohortes o casos control
II-3	Series múltiples o experimentos no controlados
III	Epidemiología descriptiva u opinión de expertos

TABLA 3.- Guía sobre el nivel de evidencia científica del Comité de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado.

CIRROSIS	Hepatitis B o C Alcohol Hemocromatosis genética Hepatitis autoinmune Esteatohepatitis no alcohólica Cirrosis biliar primaria Déficit de alfa-1 antitripsina
SIN CIRROSIS	Portadores de hepatitis B

TABLA 4.- Pacientes en los que debe realizarse cribado de CHC ³²

Estos programas consisten en realizar ecografías de hígado con un intervalo óptimo de 6 meses ²⁸ y determinaciones periódicas de alfafetoproteína (AFP).

La AFP no ha demostrado ser una herramienta sensible y eficiente en las pruebas de vigilancia ya que aparecen valores normales en un 20-30% de los pacientes con CHC. ³³ Pero si los valores superan los 200 ng/ml, la probabilidad de que exista CHC es mayor del 90%. ^{34, 35}

INTRODUCCIÓN

La ecografía hepática suele mostrar la lesión ocupante de espacio que puede ser hipoecoica, isoecoica o hiperecoica. Tiene una sensibilidad relativamente baja para confirmar el CHC, 60% y una especificidad del 97%.³⁶ Pero si se acompaña de valores mayores a 200 ng/ml de la AFP, en un hígado cirrótico, es muy indicativo de CHC, y tiene una especificidad del 99,4%.³⁷ Por tal motivo habitualmente se utilizan ambos estudios de manera combinada mejorando la capacidad de detección de ésta enfermedad.³² No obstante, basándose en un meta-análisis reciente, las últimas guías no recomiendan combinar el ultrasonido con los niveles séricos de AFP ya que, una ganancia del 6-8% en el tasa de detección, no contrarresta el aumento de falsos positivos, lo que lleva, en última instancia, a un aumento cercano al 80% en el coste de cada pequeño CHC diagnosticado.^{28, 38}

Hasta el año 2000, tras la detección de un nódulo sospechoso de CHC, el diagnóstico estaba basado en la biopsia. Este planteamiento tiene algunas limitaciones debidas a la localización de las lesiones y al riesgo de complicaciones como, por ejemplo, el sangrado. Sin embargo, desde la reunión en Barcelona del año 2000 de la EASL (*European Association for the Study of the Liver*) se han adoptado unos criterios de diagnóstico no invasivos basados en las técnicas de imagen combinadas, en los primeros años, con los hallazgos de laboratorio.³⁹

El CHC tiene un comportamiento específico en los estudios de imagen dinámicos con contraste (TC, RM). Como describiremos con detalle más adelante, en el CHC se observa característicamente una captación rápida del contraste en fase arterial y lavado en fase venosa.³³

Los criterios de Barcelona y sus posteriores actualizaciones establecen que, en un hígado cirrótico, para tumores mayores a 2 cm, una prueba de imagen típica de CHC es suficiente para efectuar el diagnóstico. Si no es así, es evidente que se debe recurrir a la biopsia (nivel de evidencia II). En los tumores de 1-2 cm es necesario confirmar el diagnóstico con 2 pruebas de imagen; si no son típicas, nuevamente, en esta situación está indicada la biopsia (nivel de evidencia II). Cuando el nódulo es menor de 1 cm, el comportamiento con la imagen no es específico y la biopsia es difícil de realizar, por lo que en estos casos la actitud adecuada es la observación, con repetición de la ecografía cada 4 meses. Si no se observa crecimiento durante 2 años, se considera como lesión benigna, y se debe seguir con los controles habituales de vigilancia de pacientes de alto riesgo (nivel de evidencia III) ^{28, 33} (Figura 2) ⁴⁰

En la actualización de los criterios de Barcelona de 2005 la determinación de los niveles de AFP queda fuera del algoritmo diagnóstico habitual. ³³

Más tarde, en la actualización de 2011 se propone el uso de una sola técnica de imagen para el diagnóstico en tumores de entre 1 y 2 cm. ⁴¹ Esta propuesta viene porque algunos estudios prospectivos realizados, muestran que la suma de dos pruebas aporta un alto valor predictivo positivo y una especificidad del 100% pero se observa una importante pérdida de la sensibilidad (30%). ^{42,43} No obstante, hasta que existan estudios que permitan un nivel de evidencia mayor, las guías más recientes, siguen recomendando el uso de dos técnicas, aunque ello implique un aumento de falsos positivos. ²⁸

INTRODUCCIÓN

En cuanto a las técnicas de imagen que deben usarse, sólo existe una amplia validación para TC y RM. La ecografía con contraste, debido a que produce falsos positivos en pacientes con colangiocarcinoma ⁴⁴, actualmente no se recomienda en las guías europea ni americana. Aún existe controversia sobre la validez de la angiografía y del uso de contrastes hepato-específicos para RM. ²⁸

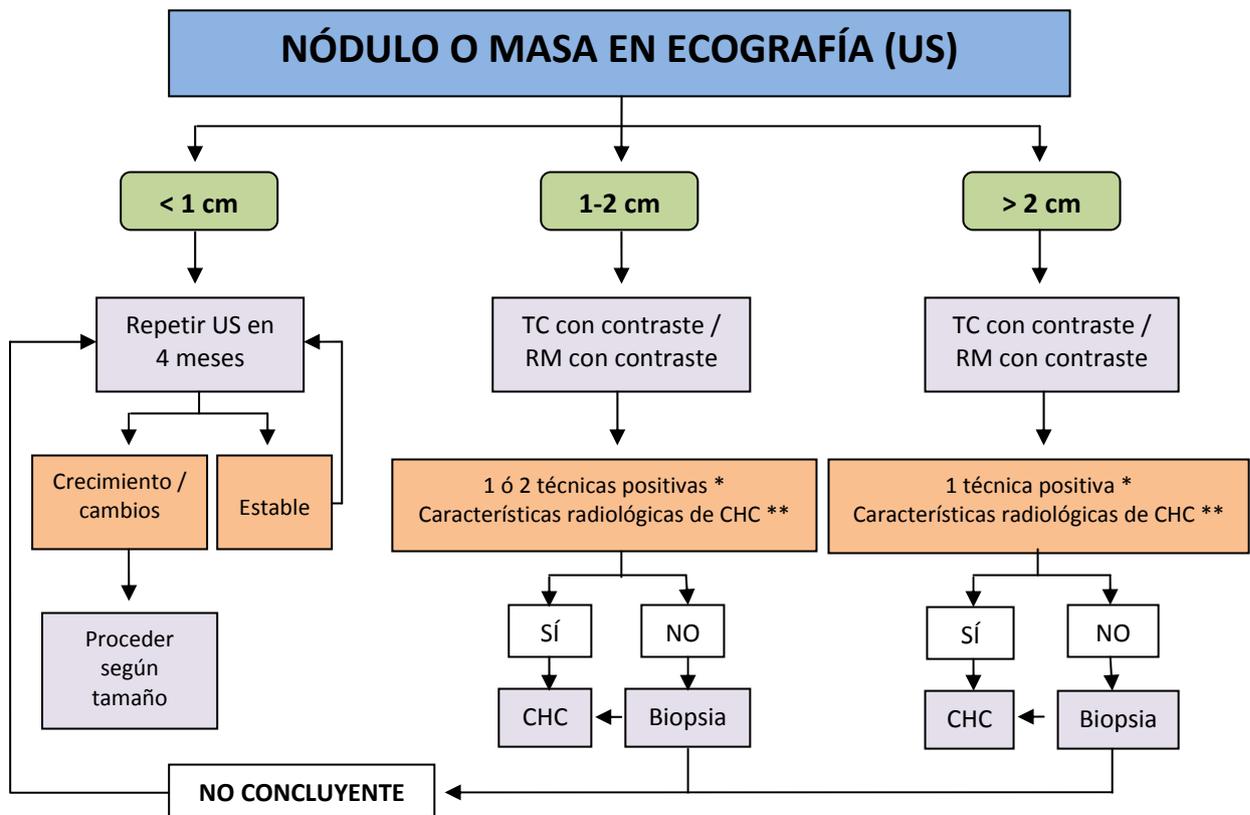


FIGURA 2.- Algoritmo de manejo y seguimiento de un nódulo detectado por ecografía.
*Una sola de las técnicas de imagen se recomienda en los centros de excelencia con un equipo radiológico de alta gama. **Características radiológicas de CHC: hipervascularidad fase arterial y lavado fases venosa/tardía. Adaptado de Llovet et al. ²⁸

1.3.5 CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA: ESTADIAJE

Dado que el CHC aparece en la mayor parte de los casos sobre una cirrosis hepática, el pronóstico depende en gran medida de la función hepática existente.

Actualmente se consideran cuatro factores decisivos que afectan al pronóstico:

1. El estadio, agresividad y patrón de crecimiento del tumor;
2. El estado general del paciente, definido habitualmente mediante la escala de *performance status* (PST) de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Tabla 5) ⁴⁵
3. La función hepática, medida mediante la escala de Child-Pugh ^{14,15} o la escala MELD.¹⁷ (Tablas 1 y 2).
4. El tratamiento que se aplique.

No es fácil conseguir una clasificación pronóstica que tenga en cuenta todas las variables citadas. En la Tablas 6-9 mostramos las cuatro clasificaciones más empleadas, a saber, la de Okuda ⁴⁶, la del grupo Italiano (*CLIP Cancer of the Liver Italian Program Investigators* ⁴⁷, la TNM modificada del *American Liver Tumor Study Group* ⁶ y la de Barcelona (BCLC).^{48, 49}

La más empleada en nuestro medio es la clasificación de Barcelona, que a su vez tiene en cuenta la de Okuda, el estadio funcional del paciente (ECOG) y la puntuación sobre la función hepática de Child-Pugh. Por una parte permite definir aceptablemente bien el pronóstico, pero su virtud fundamental es que

INTRODUCCIÓN

define de una forma objetiva el tratamiento a aplicar. La clasificación original de 1999 se actualizó en 2003 con la incorporación de la etapa 0 (CHC muy temprano) y la quimioembolización para CHC en estadio intermedio ⁵⁰ y en 2008 para incorporar el sorafenib como tratamiento de primera línea en tumores avanzados.⁴⁹

La clasificación BCLC fue aprobada como directriz para el manejo del CHC primero por la *European Association of Study of the Liver (EASL)*,³⁹ y, posteriormente, por la *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*.⁴¹

PERFORMANCE STATUS	
0	Asintomático. Totalmente activo.
1	Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario.
2	Ambulatorio, capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo.
3	Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo del tiempo despierto.
4	Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto.
5	Muerto

TABLA 5.- Estadiaje *Performance Status* (PST) (Escala ECOG) ⁴⁵

ESTADIAJE DE OKUDA		
PARÁMETRO	PUNTUACIÓN	
	0	1
Tamaño tumoral	<50% del volumen hepático	>50% del volumen hepático
Ascitis	No	Si
Albúmina (g/dl)	≥3	<3
Bilirrubina (mg/dl)	<3	≥3

TABLA 6.- Estadiaje de Okuda.⁴⁶ **I:** Sin criterios positivos. **II:** Se cumplen 1 ó 2 de los criterios. **III:** Se cumplen 3 ó 4 de los criterios. Supervivencia al año: **I:** 82%, **II:** 36% **III:** 14%.

Estadía CLIP (Cancer of the Liver Italian Program Investigators)		
	Puntos	
Child-Pug:		
A		0
B		1
C		2
Tumor:		
Nódulo único y extensión ≤50%		0
Multinodular y extensión ≤50%		1
Difusión o extensión >50%		2
AFP (ng/ml):		
<400		0
≥400		1
Trombosis portal:		
No		0
Sí		1
Puntos CLIP	Supervivencia	
	1 año	2 años
0	84	65
1	66	45
2	45	17
3	36	12
4-6	9	0

TABLA 7.- Estadía de la CLIP (Cancer of the Liver Italian Program Investigators)⁴⁷

Estadía TNM Modificado	
T	Descripción
T0	No se objetiva tumor
T1	Nódulo ≤1,9 cm
T2	1 nódulo 2-5 cm, 2 ó 3 nódulos todos ≤ 3 cm
T3	1 nódulo > 5 cm, 2 ó 3 nódulos, al menos 1 > 3 cm
T4a	4 ó más nódulos, de cualquier tamaño
T4b	T2, T3 o T4 además de afectación portal intrahepática macroscópica o afectación de las venas suprahepáticas, puesta de manifiesto con TC, RM o US.
Estadio	
I	T1
II	T2
III	T3
IV A1	T4a
IV A2	T4b
IV B	Cualquier N1, cualquier M1
N1: Afectación de los ganglios regionales (hilio hepático) M1: Enfermedad metastásica, incluyendo la porta extrahepática o la afectación de las venas suprahepáticas.	

TABLA 8.- Estadía TNM modificado (Tumor-Nodule-Metastasis) del American Liver Tumor Study Group⁶

INTRODUCCIÓN

Estadaje BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer)						
Estadaje CHC	Status Tumoral		Status Hepatopatía		Tratamiento	Supervivencia
	PST	Tumor	OKUDA	Status Hepatopatía		
Estadio A: Precoz					Radical	50-70% a 5 años
A1	0	Único	I	No HTP y Bil normal	Cirugía	
A2	0	Único	I	HTP y Bil normal	Cirugía/TH	
A3	0	Único	I	HTP y Bil elevada	TH / TP	
A4	0	3 nódulos <3cm	I-II	Child-Pugh A-B	TH / TP	
Estadio Intermedio	B:	0	Grande o multinodular	I-II	Child-Pugh A-B	Paliativo: TAE/TACE 50% a 3 años
Estadio Avanzado	C:	1-2	Invasión vascular o diseminación extrahepática	I-II	Child-Pugh A-B	Paliativo: nuevos fármacos 50% a 6 meses
Estadio Terminal	D:	3-4	Cualquiera	III	Child-Pugh C	Sintomático 50% a 3 meses

Estadios A y B: todos los criterios deben cumplirse. **Estadio C:** al menos 1 criterio (PST 1-2 o invasión vascular/diseminación extrahepática). **Estadio D:** al menos 1 criterio (PST 3-4 o Okuda III/Child-Pugh C) **PST:** performance status **HTP:** hipertensión portal. **Bil:** bilirrubina. **Cirugía:** resección quirúrgica. **TH:** trasplante hepático. **TP:** tratamiento percutáneo (alcohol, radiofrecuencia) **TAE/TACE:** embolización transarterial o quimioembolización.

TABLA 9.- Estadaje BCLC (*Barcelona-Clinic Liver Cancer*)⁴⁸

1.3.6 TRATAMIENTO

El tratamiento del CHC conlleva un esfuerzo multidisciplinario donde se han de involucrar hepatólogos, cirujanos, oncólogos, radiólogos, radiólogos intervencionistas y patólogos para mejorar el pronóstico del paciente.

La opción de tratamiento se realiza teniendo en cuenta el estado funcional del paciente, el estado funcional del hígado y las características por imagen del tumor (tamaño, número, situación, invasión vascular, diseminación extrahepática...)

Para decidir el tratamiento idóneo, en nuestro medio nos guiamos por la clasificación de Barcelona. El algoritmo de tratamiento queda resumido en la Figura 3.⁴⁰

En estadios iniciales es posible aplicar tratamientos con intención curativa. Éstos son la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación. En estadios intermedios, el único tratamiento que ha demostrado un aumento de supervivencia es la quimioembolización transarterial (TACE). Hasta hace poco tiempo, en el CHC avanzado no había ninguna opción terapéutica eficaz y estos sujetos eran candidatos para participar en ensayos clínicos que evaluaran agentes nuevos. Actualmente, el beneficio obtenido en términos de supervivencia en el estudio SHARP⁵¹ ha convertido al sorafenib en el tratamiento de elección del CHC avanzado. Finalmente, en el estadio terminal se deben recomendar medidas paliativas. Obviamente, si un sujeto en un estadio determinado no puede ser candidato a la opción terapéutica recomendada, debe plantearse la indicación del tratamiento menos invasivo que corresponda a un estadio más avanzado.^{51, 52}

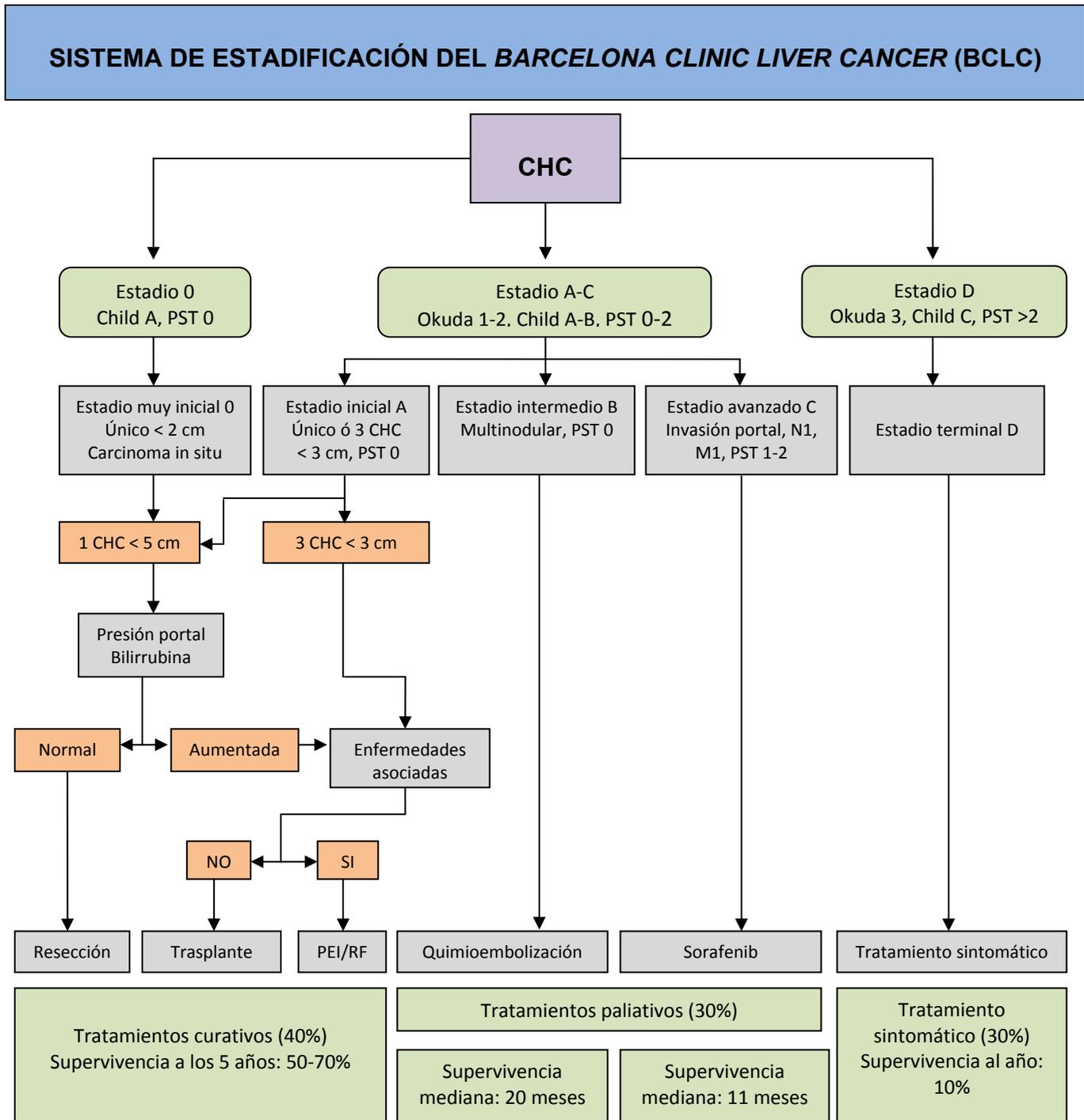


FIGURA 3. Sistema de Estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

Adaptado de Forner et al.⁴⁰

(PEI: Inyección percutánea de etanol. RF: Radiofrecuencia)

1.3.6.1 RESECCIÓN

La resección hepática está indicada en enfermos sin cirrosis o en aquellos con cirrosis, pero con estadios funcionales aceptables (Child- Pugh A). Los mejores candidatos son aquellos sujetos con tumores únicos, que presentan una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante (recuento de plaquetas superior a 100.000/ml, gradiente de presión venosa hepática inferior a 10mmHg y ausencia de varices esófago-gástricas o de esplenomegalia) ⁵⁰ con supervivencia a los 5 años del 60-80%. 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, pero la supervivencia a los 5 años será del 50% o menor. ⁵³

1.3.6.2 TRASPLANTE HEPÁTICO

Starzl et al ⁴, en el nacimiento del trasplante hepático (TH), creyeron que este tratamiento sería la indicación primaria y la panacea para la cura de los tumores hepáticos. Se trasplantó a sujetos con lesiones de gran tamaño, múltiples, o con afectación de estructuras vasculares mayores. Con este grupo de candidatos, los resultados fueron muy desfavorables, con supervivencias globales y libres de enfermedad muy cortas.

Años después Pichlmayr ⁵⁴ afirmó que los resultados del TH por CHC eran tan pobres que una técnica tan compleja y costosa en términos económicos no debería ser indicada para este tipo de enfermos.

INTRODUCCIÓN

Más tarde, Penn recogió la casuística mundial publicada sobre TH en pacientes con CHC y comprobó los malos resultados de este tratamiento en ellos, a excepción de los sujetos con CHC del tipo fibrolamelar y tumores incidentales (tumores diagnosticados en el hígado explantado), que presentaban resultados similares a los trasplantados por afección benigna.⁵⁵

Posteriormente, durante los años noventa empezaron a aparecer publicaciones sobre TH en individuos seleccionados con CHC, con resultados excelentes. El trabajo del grupo de Milán (Mazzaferro et al)⁵ estableció las bases de lo que han sido posteriormente las directrices generales de tratamiento mediante trasplante hepático de pacientes cirróticos con CHC. Identifica a los pacientes con tumor único menor de 5cm de diámetro o con hasta tres nódulos cada uno de ellos menor de 3cm, en cualquier caso en ausencia de invasión vascular mayor o de enfermedad extrahepática, como buenos candidatos a trasplante.

A partir de la conocida publicación de Mazzaferro et al de 1996, el CHC sobre hígado cirrótico se ha convertido en una indicación frecuente de trasplante hepático. Así el trasplante de hígado es la primera opción de tratamiento para pacientes con varios tumores pequeños (≤ 3 nódulos ≤ 3 cm) o con un tumor único ≤ 5 cm y disfunción hepática avanzada. Teóricamente, el trasplante puede curar simultáneamente el tumor y la cirrosis subyacente.

Siguiendo estos criterios la mortalidad perioperatoria, al año y a los 5 años es de un 3%, $\leq 10\%$ y $\leq 30\%$, respectivamente. La supervivencia global a los 5 años de los pacientes dentro de los Criterios de Milán (65-78%) es similar en comparación con los no-CHC de acuerdo con el Registro Europeo (ELTR) y

el Registro Norteamericano (OPTN) (65-87%).²⁸ Representa el 20% de todos los trasplantes incluidos en el Registro Español (RETH) y el 13% en el Registro Europeo. Los resultados publicados son excelentes, con supervivencias de más del 60% y una recidiva tumoral inferior al 20% a los 5 años.

Como consecuencia de su éxito, los criterios de Milán han sido integrados en el sistema de estadificación BCLC^{48,49} y en el sistema MELD para la estadificación pre-trasplante y asignación y priorización de órganos en los Estados Unidos⁵⁶, y siguen siendo el punto de referencia para cualquier otro criterio de pronóstico propuesto para la ampliación de la indicación para el trasplante de hígado en pacientes cirróticos con CHC.⁵⁷

Precisamente, una controversia importante en el TH por CHC desde hace tiempo se encuentra en la propuesta de Yao de expansión de los criterios de selección por los denominados criterios de UCSF (University of California, San Francisco) que son: *Tumor único menor de 6cm o menos de tres nódulos con lesión más grande menor de 4,5cm de diámetro y diámetro total de los tumores menor de 8cm.*⁵⁸

El principal inconveniente del TH como un tratamiento de CHC es la escasez de donantes. Los aumentos en el tiempo de espera han llevado al 20% de los candidatos a trasplante al abandono de las listas antes de haber recibido el tratamiento. Por este motivo en la Conferencia Internacional sobre Trasplante de Hígado celebrada en Zurich en 2010 se abordaron cuatro cuestiones fundamentales para completar las actuales directrices.⁵⁷

INTRODUCCIÓN

- (1) Prioridad y políticas de exclusión de la lista.
- (2) Tratamientos adyuvantes en la lista de espera.
- (3) Ampliación de criterios y descenso del estadio para el trasplante.
- (4) Trasplante de donante vivo.

(1) Prioridad y políticas de exclusión de la lista.

La UNOS desarrolló un sistema de prioridades para gestionar las listas de espera para trasplante basada en la puntuación MELD, que fue originalmente creada para predecir la supervivencia de 3 meses en los pacientes con enfermedad hepática en fase terminal.⁵⁶ Se aplica un criterio de corrección asignando; ningún punto extra a los pacientes con CHC <2 cm y 22 puntos extra si presentan un CHC de entre 2-5 cm o 3 nódulos <3 cm cada uno.

La principal dificultad para el establecimiento de políticas prioritarias es definir los pacientes con riesgo de retirada de la lista antes de recibir el tratamiento, que en algunos estudios se han identificado como aquellos con tumores multinodulares, fracaso en el tratamiento adyuvante o los que tienen niveles de AFP en suero > 200 ng / ml o un aumento constante de > 15 ng / ml / mes.⁵⁹ En el extremo opuesto, algunos pacientes con UNOS-T1 con CHC único <2 cm se pueden beneficiar de un tratamiento alternativo al trasplante y evitarlo, al menos hasta la recurrencia del tumor.⁶⁰

En la Conferencia de Zurich, se recomendó poner en espera a los pacientes cuyo CHC ha avanzado más allá de los criterios de Milán, explorando terapias neoadyuvantes en el tiempo de espera. Se aconseja excluir de la lista a aquellos pacientes que desarrollan complicaciones macrovasculares o invasión o diseminación extrahepática.⁵⁷

(2) Tratamientos adyuvantes en la lista de espera.

Las terapias adyuvantes para los pacientes dentro de los criterios de Milán, mientras están en la lista de espera, se utilizan en la mayoría de los centros para evitar la progresión del tumor.

Los principales estudios que evalúan tratamientos neoadyuvantes son estudios de casos y controles y estudios de cohortes y demuestran que la ablación con radiofrecuencia (RFA) alcanza tasas más altas de necrosis completa que la TACE (12-80%).^{61,62} Algunas de estas investigaciones sugieren un efecto favorable del tratamiento en la reducción de la retirada de pacientes de la lista de espera.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la fuerza de la evidencia disponible (II-2), se recomienda, para el tratamiento de pacientes en lista de espera de trasplante, la ablación local y, como una segunda opción, la quimioembolización, cuando se estiman los tiempos de espera superiores a 6 meses.

(3) Ampliación de criterios y descenso del estadio para el trasplante.

Expandir los criterios de Milán tendría un gran impacto en todos los programas de trasplante y en las listas de espera de pacientes tanto con CHC como sin él. Por tanto, deben existir datos muy sólidos para aceptar la expansión de criterios.

Los criterios de UCSF ya han sido desplazados por un nuevo concepto “criterio hasta siete”, es decir, se toma el siete como límite entre la suma del diámetro del tumor mayor (cm) y el número de tumores.⁶³

Esta propuesta ya ha sido validada recientemente en una serie independiente.⁶⁴ Las principales preocupaciones acerca de las propuestas de expansión son la falta de datos específicos sobre la supervivencia global y la tasa de retirada en la lista de espera.

Sin embargo, teniendo en cuenta la fuerza de la evidencia, se recomienda no permitir la extensión de los criterios para el trasplante, excepto en el contexto de protocolos de investigación.

Respecto el descenso en el estadio (*downstaging*); hay pequeños estudios que demuestran resultados similares de supervivencia a los 5 años entre pacientes sometidos a terapias para descender el estadio (RFA, TACE) al compararlos con pacientes trasplantados con criterios de Milán.^{65,66} Sin embargo, no son suficientemente amplios como para hacer recomendable su práctica.

El panel de expertos considera, sin embargo, que una política especial debe adoptarse en los pacientes que ya están en la lista de espera de TH por tumores y progresan más allá de los criterios de Milán. En esta circunstancia se

recomienda intentar una bajada de estadiaje con ablación local o con quimioembolización y, si se logra y se mantiene durante un período de al menos 3 meses, debe permanecer en la lista de espera de TH.

(4) Trasplante de donante vivo.

El trasplante de hígado de donante usando el lóbulo hepático derecho del donante vivo (THDV) ha surgido como una alternativa al trasplante hepático de donante fallecido.

Por desgracia, los riesgos asociados de muerte (estimado en el 0,3%) y las complicaciones que amenazan la vida (2%) para el donante sano han disminuido el interés de la comunidad por este tipo de trasplante.⁶⁷ Actualmente, el THDV comprende menos del 5% de los trasplantes de hígado en adultos, debido a la complejidad del procedimiento.

El THDV debe realizarse únicamente en los centros de excelencia en cirugía hepática y trasplante. El panel de expertos, basándose en estudios de coste-efectividad, sugiere que, el THDV se puede ofrecer a los pacientes con CHC si la espera en la lista excede los 7 meses.⁶⁸

1.3.6.3 TRATAMIENTOS PERCUTÁNEOS

Los tratamientos percutáneos constituyen la mejor opción en pacientes con CHC inicial no tributarios de cirugía o de trasplante. Asimismo constituyen un tratamiento de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, cuando el tiempo en lista de espera es superior a 6 meses.

INTRODUCCIÓN

Entre los tratamientos percutáneos, los más empleados son la administración de alcohol absoluto, la radiofrecuencia y la ablación con microondas. Otras técnicas como la ablación con laser, la crioablación o la electroporación irreversible deben ser evaluadas con ensayos controlados aleatorizados.

La inyección percutánea de etanol (PEI) consiste en la inyección de alcohol absoluto en la lesión hepática, generalmente bajo guía ecográfica. Produce una deshidratación citoplasmática con necrosis celular y fibrosis. Además, el alcohol lesiona las células endoteliales atrayendo plaquetas y causando trombosis e isquemia. La PEI se tolera bien y es muy eficaz, especialmente en tumores de hasta 3 cm de diámetro.

Se señala un 90% de necrosis completa en tumores menores de 2cm, 70% en aquellos entre 2 y 3 cm y 50% en aquellos entre 3 y 5 cm. La supervivencia a uno, tres y cinco años para pacientes Child-Pugh A con tumores < 3 cm es de 98%, 79% y 47%.

La desventaja fundamental de la PEI es su baja eficacia en el tratamiento de tumores > 3 cm, la limitada difusión del etanol en tumoraciones con septos y la necesidad de emplear múltiples sesiones para lograr la necrosis tumoral.⁶⁹

La ablación con radiofrecuencia (RFA) consiste en la aplicación de ondas alternantes de alta frecuencia. Produce ionización de los componentes celulares con fricción y calentamiento de los tejidos por encima de 60°C. La energía generada por la ablación por RF induce necrosis coagulativa del tumor

y produce un anillo de seguridad en el tejido peritumoral que podría eliminar pequeños nódulos satélites no detectados.

Está indicado en pacientes no candidatos a cirugía con tumores < 3-4 cm y Child-Pugh A o B. También estaría indicado en pacientes con recidiva de la enfermedad tras haber sido sometidos a resección o TH.

La RFA está contraindicada en tumores subcapsulares o próximos al hilio por la posibilidad de ocasionar lesiones en las estructuras adyacentes. No obstante, es posible emplear técnicas de aislamiento térmico para estos casos.

La RFA posee mayor capacidad ablativa que la PEI con menor número de sesiones y ha demostrado mayores beneficios en términos de supervivencia, por lo que se establece actualmente como el método estándar para el tratamiento local del tumor.^{70,71} Logra una respuesta completa en más del 80% de los pacientes con tumores menores de 3cm y del 50% en pacientes con tumores de 3-5cm.⁷²

Una pregunta abierta es si la RFA puede competir con la resección quirúrgica como tratamiento de primera línea para pacientes con CHC pequeño y solitario. Dos estudios controlados randomizados realizados emiten resultados opuestos.^{73,74} El primero no identificó diferencias en los resultados y el segundo indicó una ventaja de supervivencia para la resección quirúrgica. Los estudios no controlados más recientes siguen mostrando resultados contradictorios por lo que no hay datos que apoyen la RFA como una alternativa a la resección en la primera línea del tratamiento para los pacientes con estadio precoz de CHC (BCLC A).^{75,76}

INTRODUCCIÓN

La ablación con microondas (MW) está emergiendo como una alternativa valiosa a la RFA para la destrucción térmica de CHC. Las microondas electromagnéticas agitan las moléculas de agua alrededor del tejido, esto produce fricción y calor, lo que induce la muerte de la célula también por necrosis coagulativa.

Las principales ventajas de la tecnología MW, cuando se compara con las actuales tecnologías térmicas de ablación, incluyen: mayores temperaturas intratumorales, mayores volúmenes de ablación de tumores, más rapidez de ablación y mejor perfil de convección, lo que hace que la ablación esté menos afectada por los vasos en la proximidad del tumor. Además, debido a que la ablación MW no se basa en un circuito eléctrico, como la RFA, se pueden utilizar múltiples antenas simultáneamente.

Hasta ahora, sólo hay un estudio controlado randomizado que ha comparado la eficacia de ablación MW frente a la RFA.⁷⁷ Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a la eficacia de los dos procedimientos, se reconoció una tendencia a favor de la RFA por menor recurrencia local y menor tasa de complicaciones. Sin embargo, la tecnología de la ablación MW ha evolucionado notablemente desde la publicación de los resultados de ese ensayo. Los recientes avances en ingeniería MW han permitido el diseño de nuevos sistemas MW con potencial para hacer ablación controlada de zonas más grandes.⁷⁰

1.3.6.4 QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL

El único tratamiento que ha mostrado beneficio en términos de supervivencia en sujetos con CHC intermedio (estadio B de acuerdo con la clasificación BCLC) es la quimioembolización transarterial (TACE).⁴¹ Este tratamiento está basado en la vascularización predominantemente arterial del CHC.

Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, la inyección de un agente quimioterápico disuelto en un medio transportador (habitualmente lipiodol) y la posterior oclusión del flujo arterial con diversas sustancias embolizantes. El lipiodol es un aceite de contraste que tiene afinidad por las células tumorales y por tanto marca el tumor y retiene los fármacos quimioterápicos. En la técnica TACE se utilizan como agentes quimioterapéuticos la doxorubicina, el cisplatino y la adriamicina. Para producir la embolización se pueden utilizar agentes temporales como microesferas, esponjas de colágeno y gelatina (gelfoam) o métodos permanentes como alcohol polivinílico.

Además de los agentes embolizantes de rutina, actualmente se emplean unas microesferas que concentran el agente quimioterápico y lo liberan de modo controlado durante una semana. Esta estrategia conocida como "*Chemoembolization with Drug-Eluting Beads*" (TACE-DEB) tiene la ventaja de que aumenta la concentración local del fármaco y lo libera de forma sostenida disminuyendo la toxicidad hepática y los efectos adversos sistémicos. No ha demostrado influencia en el efecto antitumoral ni en la supervivencia global.⁷⁸

INTRODUCCIÓN

La TACE ha demostrado ser eficaz en la inducción de necrosis tumoral y en el retraso de la progresión del tumor y la revascularización de la base del tumor en 15-55% de los pacientes. Logra una respuesta parcial en el 15-62% de los pacientes, retrasa significativamente la progresión tumoral y la invasión vascular y mejora la mediana de supervivencia de 16 a 20 meses.⁷⁹

Las principales contraindicaciones para la TACE son, disfunción hepática grave (Child-Pugh C), una carga tumoral mayor del 50%, enfermedad tumoral extrahepática, invasión vascular macroscópica y trombosis portal. La reserva funcional hepática es un componente crítico ya que la isquemia derivada de la TACE puede conducir a una descompensación o un fallo hepático.⁸⁰

La complicación más frecuente que se produce en muchos de los pacientes es el síndrome postembolización. Los síntomas típicos incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, fatiga y fiebre. Puede durar desde unas horas hasta 5 días. Probablemente se debe a isquemia tisular y una respuesta inflamatoria a la quimioembolización. El fallo hepático producido por una mala selección del paciente es la complicación más grave.⁸⁰

No hay buena evidencia de cuál es el mejor agente quimioterapéutico y cuál es la estrategia óptima de re-tratamiento. A pesar de ello, se recomienda aplicar los procedimientos 3-4 veces al año y utilizar doxorubicina o cisplatino como quimioterapia estándar. Regímenes más intensos (cada 2 meses), podrían inducir a insuficiencia hepática en una proporción inaceptable de los pacientes.²⁸

Actualmente se están investigando los beneficios de la combinación de la TACE con métodos de ablación local. La terapia de combinación tiene un efecto sinérgico en el tratamiento del CHC, especialmente en grandes lesiones que no responden a un solo procedimiento. La reducción en el flujo sanguíneo en el tumor después de la TACE provoca una disminución en el fenómeno de disipación del calor, lo que delimita la zona de ablación. La TACE antes de la RFA muestra aumento en la zona de ablación de la RFA y aumenta la probabilidad de una respuesta completa, especialmente en los nódulos mayores de 3 cm. Los recientes meta-análisis al respecto muestran beneficio en términos de supervivencia.^{81,82,83}

Otras alternativas de tratamiento en el estadio intermedio menos empleadas son la radioembolización con microesferas de Iodo¹³¹ o de Itrio⁹⁰ y la radiación con haz externo.

1.3.6.5 SORAFENIB

El carcinoma hepatocelular es reconocido como uno de tumores más resistentes a la quimioterapia y, hasta 2007, ningún fármaco sistémico se recomendaba para los pacientes con tumores avanzados, una incomparable situación en oncología. Sorafenib surgió como el primer tratamiento sistémico efectivo para el CHC después de 30 años de investigación, y en la actualidad, es el tratamiento estándar para los pacientes con tumores avanzados.

Sorafenib es considerada la terapia sistémica estándar para el carcinoma hepatocelular (CHC), en pacientes con función hepática bien preservada (Child-Pugh clase A) y en estadio avanzado de CHC (BCLC-C) o

INTRODUCCIÓN

en pacientes con CHC en progresión tras recibir terapias locorregionales, con un alto grado de recomendación, ya que la aprobación de Sorafenib para esta indicación se basa en la eficacia y los resultados de seguridad descritos por dos estudios aleatorizados internacionales.^{51, 84}

Un meta-análisis reciente confirma su eficacia y seguridad. Sorafenib ha demostrado aumentar significativamente la supervivencia global, el tiempo hasta la progresión, y las tasas de control de la enfermedad. Las reacciones adversas (reacciones cutáneas manos-piel, diarrea e hipertensión) suelen ser, aunque no siempre, bien toleradas y de fácil manejo.⁸⁵

Sorafenib se está probando actualmente como tratamiento adyuvante después de la resección o ablación local completa para las primeras etapas, en combinación con quimioembolización para las etapas intermedias, en combinación con erlotinib o doxorubicina sistémica en etapas avanzadas y como tratamiento de primera línea en pacientes con estadio B de Child-Pugh.²⁸

1.4 TÉCNICAS DE IMAGEN

El limitado número de donantes, claramente insuficiente para atender la demanda de receptores de trasplante hepático, y el cada vez mayor número de enfermos diagnosticados de CHC obliga a establecer los criterios de Milán a la hora de asignar a un paciente con CHC al grupo de trasplante. Por ello las pruebas de diagnóstico por imagen adquieren un total protagonismo, ya que permitirán poner de manifiesto la existencia de una tumoración en el paciente cirrótico, así como su estadio evolutivo (tamaño, número, relaciones

vasculares...) En general, las imágenes en fase pre-TH subestiman el estadio en un 16% y lo sobreestiman en un 9%, como se ha objetivado en los estudios histopatológicos.⁸

1.4.1 ECOGRAFÍA

La ecografía o ultrasonografía (US) es un procedimiento de diagnóstico que emplea el ultrasonido para crear imágenes bidimensionales o tridimensionales. El fundamento de su aplicación en el diagnóstico reside en la detección y la representación de la energía acústica reflejada a partir de las distintas interfases corporales. Estas interfases proporcionan la información necesaria para generar las imágenes corporales de alta resolución en escala de grises.

Actualmente se pueden utilizar contrastes en ecografía (*contrast-enhanced ultrasound*: CEUS). Consisten en microburbujas de gas estabilizadas que presentan un fenómeno de resonancia al ser insonadas e incrementan la señal que recibe el transductor. En Europa están aprobados 2 contrastes para uso radiológico: Levovist® (Schering) que está compuesto de aire con galactosa y ácido palmítico como agente tensioactivo y SonoVue® (Bracco), compuesto por hexafluoruro de azufre con una cápsula de fosfolípido. La baja solubilidad del hexafluoruro de azufre junto con su mayor estabilidad permite realizar estudios en tiempo real con SonoVue®, sin destrucción de las microburbujas. Principalmente está reconocida su utilidad en la caracterización de lesiones focales hepáticas, el control postratamiento percutáneo de tumores

INTRODUCCIÓN

y la valoración de la perfusión parenquimatosa de diferentes órganos, incluyendo enfermedad traumática, infecciosa o isquémica.⁸⁶

La distribución de las microburbujas se limita al espacio intravascular, al contrario que los agentes de contraste empleados en TC y RM que se eliminan rápidamente del espacio intravascular al espacio extracelular. Las microburbujas se eliminan por los pulmones, lo cual es útil en pacientes con insuficiencia renal o disminución de la función renal.

1.4.2 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La tomografía computarizada (TC), también denominada escáner, es una técnica de imagen médica que utiliza radiación X para obtener cortes o secciones de objetos anatómicos con fines diagnósticos.

En lugar de obtener una imagen de proyección, como la radiografía convencional, la TC obtiene múltiples imágenes al efectuar, tanto la fuente de rayos X como los detectores de radiación, movimientos de rotación alrededor del cuerpo. En el año 1998 se introdujo una nueva generación de TC llamada TCMD (tomografía computarizada multidetector). El TCMD se fundamenta en un aumento de las filas de detectores, gracias al cual la adquisición de datos se realiza sobre un volumen del paciente en cada giro. A partir del volumen obtenido el ordenador puede reconstruir los datos obtenidos en todos los planos del espacio, tanto axial, como sagital o coronal.

El grado de atenuación, formulado en unidades Hounsfield (UH) en honor a su descubridor, expresa de forma numérica, por cada centímetro y para cada tejido que atraviesa, la atenuación en la intensidad que experimenta

el haz de rayos, desde que sale por la ranura del tubo hasta que llega atenuado a la bandeja de los detectores que se dispone en el polo opuesto.

El principal objetivo de administrar un agente de contraste intravascular para la TC hepática es aumentar la diferencia de los valores de atenuación entre las lesiones hepáticas y el parénquima hepático normal.

En los estudios de TC se emplean los medios de contraste yodados (MCI). Son sales de yodo. El realce que logran depende de la concentración de átomos de yodo que contienen. Tras su administración endovenosa los MCI tienen, en condiciones normales, una distribución vascular y por difusión capilar hacia el espacio intersticial (extracelular) en todo el organismo, por lo que resultan contrastes no organoespecíficos. Su excreción es fundamentalmente por vía renal y tienen una vida media aproximada de una hora en un individuo sano.

El parénquima hepático normal tiene unos valores de atenuación de entre 45UH y 65UH. El valor medio de atenuación de las neoplasias hepáticas varía según su histología, vascularización, presencia de necrosis, hemorragia, degeneración grasa, calcificaciones...

Cuando se administra un agente de contraste por vía intravenosa, se redistribuye con rapidez desde el espacio vascular al extravascular (intersticial), a la vez que es excretado de forma continua por los riñones. En el hígado, este proceso es rápido debido a la acumulación intersticial del material de contraste.

La captación de contraste por el hígado se entiende mejor considerando tres fases:⁸⁷

INTRODUCCIÓN

-Fase vascular o arterial: representa el periodo de inyección de contraste en el compartimento sanguíneo central. En esta fase la captación del parénquima hepático aumenta de forma gradual.

-Fase de redistribución o portal o parenquimatosas: el contraste difunde desde el compartimento sanguíneo central al compartimento extravascular del hígado. La mayoría de la captación hepática se debe a la acumulación extravascular del material de contraste.

-Fase de equilibrio: se produce cuando el contraste difunde desde el hígado de vuelta al compartimento vascular central dando lugar a un descenso gradual de la captación hepática.

Los equipos de TCMD permiten obtener imágenes en las distintas fases de captación. Los estudios que necesitan mostrar con detalle la anatomía arterial hepática incluyen la adquisición de la imagen en fase arterial precoz, (aproximadamente unos 25 segundos después de la administración del contraste). Los estudios que se realizan para identificar lesiones nodulares hepáticas vasculares llevan a cabo una primera adquisición de imágenes antes de inyectar el contraste, una segunda adquisición en la fase arterial tardía (unos 35-40 segundos tras la inyección), otra en la fase portal (unos 70 segundos después del inicio de la inyección del bolo intravenoso) y por último en una fase tardía (3-5 minutos después de la inyección del contraste).⁸⁸

1.4.3 TC TRAS LA INYECCIÓN DE LIPIODOL

La TC realizada entre una y cuatro semanas después de la inyección de un aceite yodado como el lipiodol en la arteria hepática se utiliza para la detección de CHC. El aceite yodado se elimina rápidamente del parénquima hepático normal a través del sistema reticuloendotelial, pero es retenido por las neoplasias hepáticas vasculares. Los tumores que retienen el aceite aparecen como masas hiperatenuantes.⁸⁷ (Figura 4)

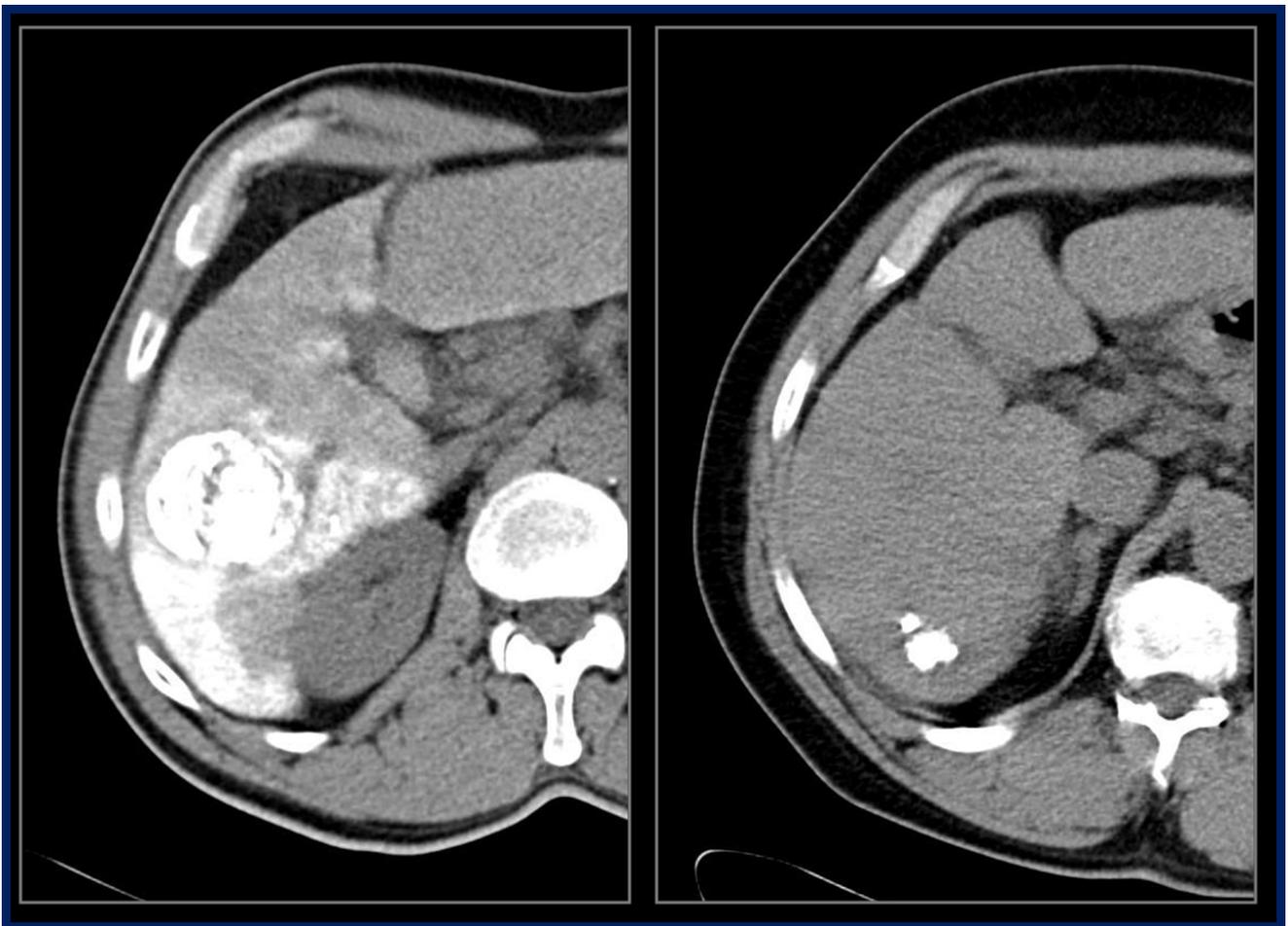


FIGURA 4. CHC en TC tras la inyección de lipiodol. Exponemos dos ejemplos de CHC con ávida captación por el lipiodol. En el TC se observan como masas hiperatenuantes.

1.4.4 RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Se trata de una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado.

A diferencia de la TC, no usa radiación ionizante, sino campos magnéticos para alinear la magnetización nuclear de (usualmente) átomos de hidrógeno del agua en el cuerpo. Los campos de radiofrecuencia se usan para, sistemáticamente, alterar el alineamiento de esa magnetización, haciendo que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotacional detectable por el escáner. Esa señal puede ser manipulada con adicionales campos magnéticos y así construir con más información imágenes del cuerpo.

Una RM del hígado incluye secuencias con pulsos tanto en T1 como en T2.

Las secuencias en T1 son útiles para detectar lesiones y proporcionan un mejor detalle anatómico que las secuencias T2. En las imágenes en T1, la mayoría de las lesiones son hipointensas excepto lesiones hemorrágicas, las que contienen grasa y algunas metástasis de melanoma.

La adquisición de imágenes eco de gradiente en T1 en fase y fuera de fase proporciona información sobre el contenido graso del hígado y de eventuales lesiones.

Las secuencias en T2 sirven para detectar y sobre todo caracterizar lesiones focales. En imágenes potenciadas en T2, la mayoría de las lesiones hepáticas son hiperintensas con respecto al resto del parénquima hepático. El uso de supresión de la grasa en estas secuencias mejora la calidad de la imagen.

Las imágenes con recuperación de la inversión (STIR) combinan los efectos en T1 y en T2 con la supresión de la grasa para generar imágenes en las que la mayoría de la patología y los líquidos aparecen con una elevada intensidad de señal.⁸⁷

Hay dos clases principales de material de contraste para la RM de hígado.

La primera son los medios de contraste inespecíficos que se distribuyen por el espacio extracelular. Los quelatos de gadolinio son los medios de contraste en RM de uso más general. Producen una captación de señal de las imágenes en T1 como consecuencia del acortamiento del tiempo de relajación en T1. La farmacocinética y la biodistribución son bastante parecidas a las de los contrastes yodados, en consecuencia se obtienen imágenes en las fases de distribución similares a las ya mencionadas en el TC.

La segunda son los medios de contraste hepatoespecíficos. Se introdujeron con el fin de mejorar la precisión diagnóstica de las lesiones hepáticas. Hay dos tipos diferentes de agentes de contraste hepatoespecíficos que se pueden utilizar en la práctica clínica: reticuloendoteliales y hepatobiliares.

INTRODUCCIÓN

Agentes de contraste del tejido retículo-endotelial: Las partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO) son absorbidas por las células de Kupffer del sistema reticuloendotelial lo que conduce a una marcada reducción en la intensidad de la señal del tejido hepático normal, especialmente en las imágenes potenciadas en T2. Las células de Kupffer rara vez están presentes en los CHC, por lo tanto, el tumor muestra poca o ninguna absorción de SPIO y aparece hiperintenso con respecto al resto del parénquima hepático en las imágenes potenciadas en T2. El uso de SPIO es limitado, ya que no está aprobado por la *US Food and Drug Administration*, no está disponible en todo el mundo y su uso es complejo, aumentando el coste y la duración del estudio de RM.⁸⁹

Agentes de contraste hepato-biliares: El gadoxetato de dimeglumina (Gd-EOB-DTPA) y el gadobenato de dimeglumina (Gd-BOPTA) son dos agentes de contraste hepatoespecíficos. Son absorbidos en distintos grados por los hepatocitos funcionantes y eliminados por la vía biliar. La apariencia de los CHC en imágenes tardías potenciadas en T1 con estos contrastes es variable según el grado de diferenciación del tumor. Los CHC moderada o pobremente diferenciados no absorben ni excretan estos contrastes por lo que aparecen como nódulos hipointensos. En los CHC bien diferenciados puede estar preservada la función de sus hepatocitos y por tanto captan y excretan el contraste, de modo que se observan como nódulos iso-hiperintensos haciéndolos indistinguibles de nódulos regenerativos y displásicos.⁹⁰

Actualmente los protocolos de estudio hepático empiezan a incluir una secuencia con imágenes de difusión ponderada (DWI) que ofrece información

sobre la movilidad del agua, útil para la caracterización de tejidos ya que viene determinada por la celularidad y la permeabilidad de las membranas celulares. Los tumores viables son altamente celulares y tienen membranas celulares intactas, lo cual restringe la movilidad de las moléculas de agua que resulta en hiperintensidad en DWI y la reducción en el coeficiente de difusión aparente (ADC).⁹⁰

1.5 CHC EN LA IMAGEN

Para entender las características por imagen del CHC es necesario recordar el proceso de carcinogénesis en el hígado cirrótico. La mayoría de los CHC provienen de un proceso de múltiples pasos de progresión anaplásica desde nódulos displásicos de bajo grado, nódulos displásicos de alto grado, nódulos displásicos con pequeños focos de CHC, CHC bien diferenciado y finalmente CHC moderadamente y mal diferenciados (hipervasculares).

Los nódulos displásicos son premalignos y contienen hepatocitos atípicos pero sin características definitivas de malignidad en su histología. Reciben su soporte de sangre de la vena porta y son hipovasculares. Pero durante el proceso de carcinogénesis la nutrición de los nódulos va cambiando de un riego principalmente portal a otro principalmente arterial en los CHC.

El drenaje venoso del CHC cambia de las venas hepáticas a sinusoides hepáticos que derivan al sistema portal. Por tanto el flujo portal cambia dramáticamente en el proceso de carcinogénesis y es aferente en los nódulos displásicos y eferente en el CHC.⁹¹

INTRODUCCIÓN

Los cambios en la vascularización arterial y venosa en el CHC se correlacionan estrechamente con los hallazgos radiológicos.

La detección y caracterización del tumor es el objetivo de la formación de imágenes en el CHC. El CHC es un tumor que consiste en hepatocitos anómalos organizados con un patrón trabecular, sinusoidal, en el que las trabéculas están separadas por espacios sinusoidales llenos de sangre. Los espacios sinusoidales son más llamativos (transformación peliótica) en tumores grandes y mal diferenciados. El diagnóstico se sospecha cuando la lesión muestra un aumento del flujo arterial, pseudocápsula y tabiques internos con un aspecto de mosaico. Generalmente, el CHC tiene un realce arterial hepático. Durante las fases portal y tardía el CHC pierde realce en tanto que la pseudocápsula permanece realzada. Los CHC más grandes, por lo general, tienen necrosis central heterogénea y vasos internos anómalos. El shunt arterio-portal, una llamativa característica del CHC, se puede ver bien en la TC o en la RM. El CHC tiene tendencia a invadir estructuras vasculares, principalmente la vena porta.⁸⁰

La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética se utilizan en el diagnóstico y seguimiento de CHC. El mejor método de formación de imágenes debe ser sensible en la detección de nódulos hipervasculares y debe ser capaz de diferenciar shunts arterio-portales de lesiones verdaderas. Debe ser capaz también de distinguir la pseudocápsula, los septos internos y el aspecto de mosaico.

1.5.1 CHC EN ECOGRAFÍA

El aspecto del CHC en la ecografía es variable. Los CHC pequeños tienden a ser hipoecoicos homogéneos, a veces con un halo hiperecoico que indica la presencia de una cápsula fibrosa. En ocasiones son hiperecoicos debido a metamorfosis grasa o a una dilatación sinusoidal. Conforme aumentan de tamaño, su aspecto se hace más heterogéneo, reflejo de áreas de necrosis y fibrosis. La calcificación es infrecuente, aunque se ha descrito.⁹² (Figura 5).

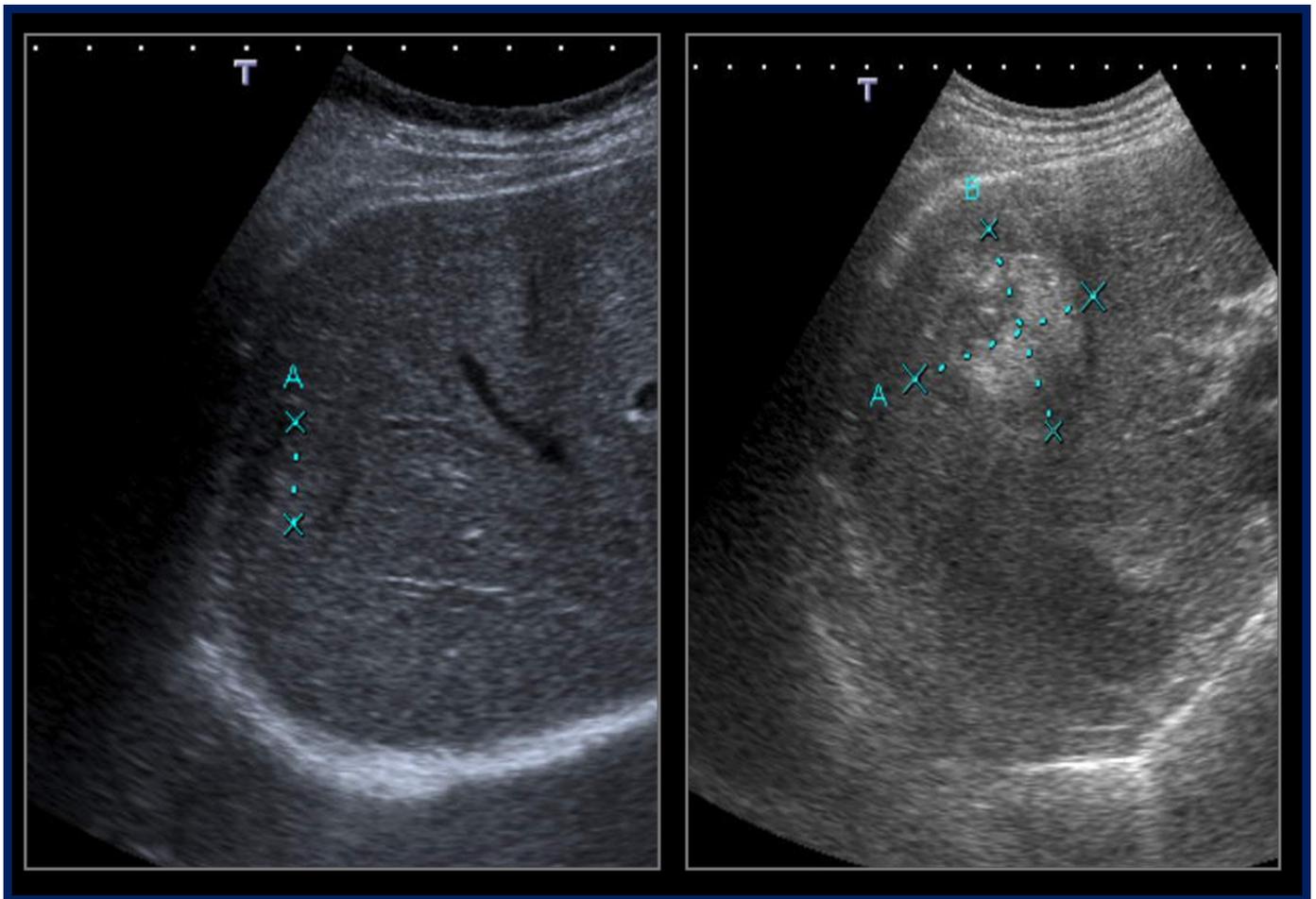


FIGURA 5. CHC en la ecografía. El aspecto es variable, estos ejemplos corresponden con un nódulo isoecoico y un nódulo hiperecoico, ambos rodeados de un halo hipoecoico. El ejemplo de la derecha, dado su mayor tamaño, presenta un aspecto más heterogéneo.

INTRODUCCIÓN

Con CEUS, el diagnóstico de CHC se realiza con los mismos criterios de imagen; hipervascularidad en fase arterial y lavado en fase portal o retardada. Sin embargo, este patrón se observa sólo por un corto periodo de tiempo, por lo que, la exploración completa de todo el hígado no es posible. Por eso es más adecuado para un examen centrado en un nódulo hepático previamente detectado, que para la vigilancia del hígado entero.⁸⁹

1.5.2 CHC EN TC

En el estudio sin contraste, la apariencia del CHC es variable y depende del parénquima hepático circundante y de la etiología de la enfermedad hepática crónica. La mayoría son hipodensos, siendo una minoría isodensos. Algunos de ellos muestran un fino halo hipodenso, reflejo de la presencia de una pseudocápsula tumoral. Pero pueden observarse hiperdensos cuando se desarrollan en el contexto de un hígado graso. Las áreas de necrosis y de transformación grasa se observan como focos hipodensos, en tanto que las áreas de sangrado son de mayor densidad que el parénquima circundante.

El hígado recibe aproximadamente un 75% de su aporte vascular desde la vena porta y el otro 25% procede de la arteria hepática; por el contrario, el CHC, debido al proceso de neoangiogénesis, como ya hemos comentado, recibe su aporte sobre todo de la arteria hepática, con un aporte bastante escaso de la vena porta.⁸⁸ De este modo, el CHC se identifica y caracteriza mejor en la TC dinámica con contraste. Las imágenes se deben adquirir en fase arterial hepática tardía y venosa portal de la captación, siendo recomendable también una fase tardía.

Debido a su aporte sanguíneo arterial, el CHC se muestra como una masa hipercaptante de manera transitoria durante la fase arterial hepática de captación. Pero aproximadamente un 20% de ellos aparecen como hipoatenuantes en esta fase en comparación con el resto del parénquima (corresponden fundamentalmente con CHC bien diferenciados). Los CHC pequeños tienden a captar de manera homogénea en fase arterial y los grandes de manera heterogénea. Cuando existe, la cápsula fibrosa permanece sin captación en esta fase.

En la fase venosa portal de la captación, el CHC se observa isodenso o hipodenso con respecto al resto del parénquima hepático. Durante esta fase, la cápsula y los tabiques del tumor son hiperatenuantes.

Los tumores hipovasculares, como los nódulos displásicos o los nódulos de regeneración, pueden ser indistinguibles en la fase arterial pero se observan en la fase portal como nódulos hipodensos.

Un pequeño porcentaje de CHC sólo se identifica en las imágenes tardías post-contraste (3-6 minutos), como nódulos hipoatenuantes. (Figura 6)

La trombosis tumoral de la vena porta es una complicación bien conocida del CHC y su presencia modifica las características típicas de la imagen. Cuando el CHC invade la vena porta o una de sus ramas, sigue recibiendo el suministro de sangre de la arteria hepática y puede drenarlo directamente en la vena porta. Este drenaje directo resulta en un shunt arterio-portal y produce cambios en la hemodinámica venosa portal.

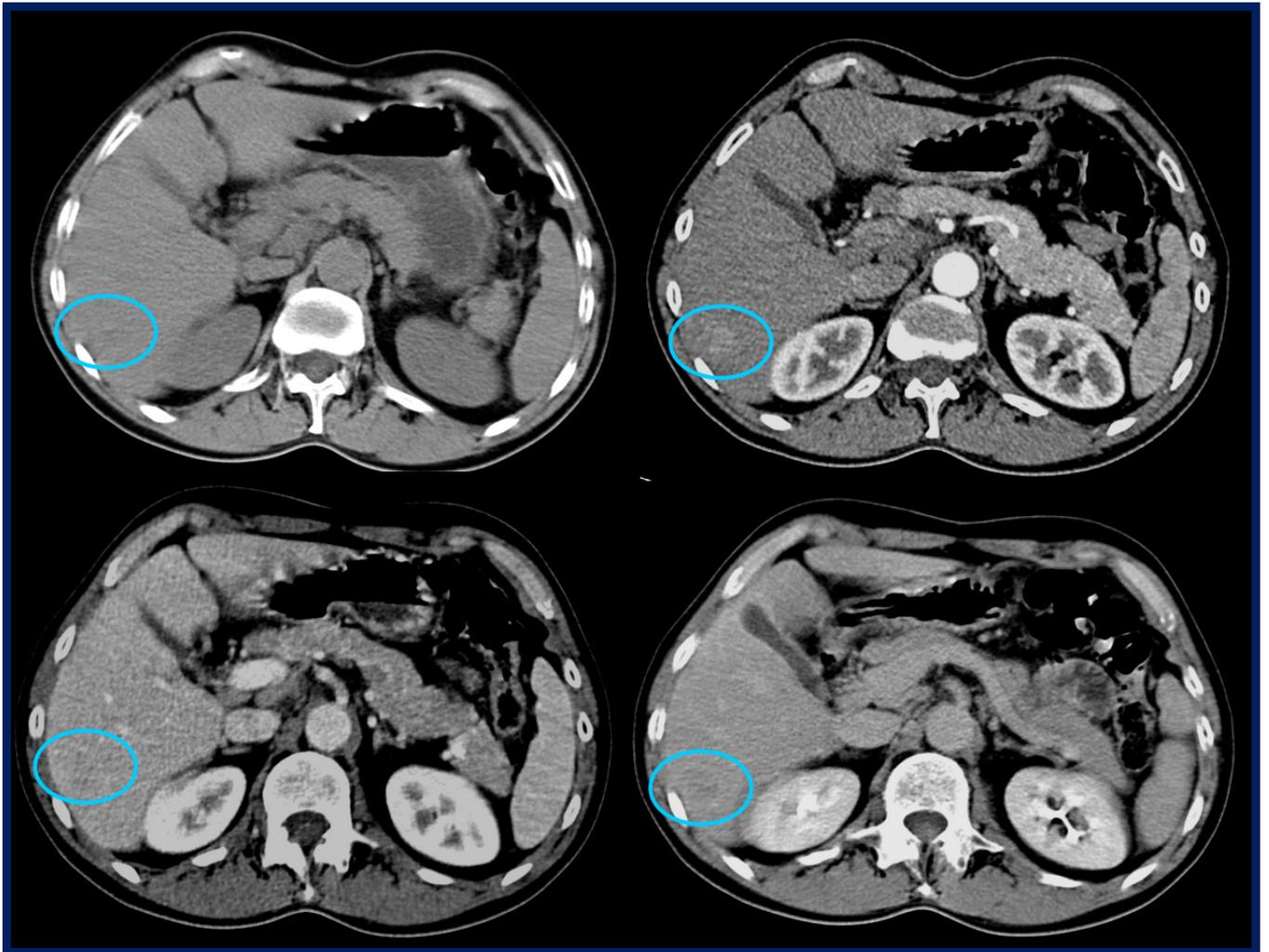


FIGURA 6. CHC en TC dinámico. Se expone un CHC en el segmento hepático VI. En el estudio sin contraste (arriba a la izquierda), apenas es visible por ser isodenso o mínimamente hipodenso con respecto al parénquima hepático. Tras la administración del contraste i.v, muestra realce en fase arterial (arriba a la derecha). En la fase portal (abajo a la izquierda), se hace isodenso con el parénquima hepático y no se diferencia de él. En una fase tardía (abajo a la derecha) se observa hipodenso demostrando su rápido lavado.

La TC con contraste puede mostrar la invasión vascular y la derivación arterio-portal asociadas al CHC. Los trombos tumorales en la vena porta o sus ramas aparecen como defectos de llenado hipodensos dentro de una luz vascular expandida. Pueden mostrar una captación homogénea o en bandas, lo que los distingue de los trombos no tumorales. Los signos de cortocircuito

arterio-portal son una captación precoz o prolongada de la vena porta y un hipercaptación transitoria segmentaria, lobular o en forma de cuña periférica al tumor.⁸⁹

1.5.3 CHC EN RM

Existe una relación estrecha entre las características anatómo-patológicas del CHC y su apariencia en RM. Éstas, aunque no siempre presentes, son: una cápsula, una cicatriz central, tabiques intratumorales, nódulos satélites y trombos tumorales en las ramas venosas portales.

En las imágenes potenciadas en T1, el CHC tiene una apariencia variable, con más frecuencia hipointenso, pero puede ser isointenso o hiperintenso. Esta hiperintensidad se debe a áreas hemorrágicas o bien al contenido de lípidos, glucógeno, cobre o hierro.

En las imágenes potenciadas en T2, entre el 70 y el 90% de los CHC son hiperintensos. Los nódulos grandes muestran un patrón heterogéneo, en mosaico, donde los focos hiperintensos corresponden con áreas de sinusoides dilatados (transformación peliótica).

La cápsula tumoral se observa en el 24-48% de los CHC en las secuencias potenciadas en T1 como un reborde hipointenso. En T2 aparece como un reborde hipointenso (fibroso) o como una doble banda en la que la capa interna sería hipointensa (fibrosa) y la externa hiperintensa (pequeños vasos comprimidos).

INTRODUCCIÓN

Es habitual la presencia de tabiques finos intratumorales que son hipointensos en T1 y T2. Si existe cicatriz central es hipointensa en T1 y de intensidad variable en T2.

El diagnóstico de CHC con la RM se basa principalmente en el estudio dinámico con gadolinio ya que las imágenes sin contraste no ofrecen un patrón característico y los hallazgos se solapan con los observados en otros nódulos hepáticos.

La RM dinámica con contraste puede mostrar CHC no visibles en el estudio sin contraste. Los CHC, tras la administración de quelato de gadolinio muestran un pico de captación entre los 10 segundos y los 2 minutos. La mayoría se hacen isointensos durante la fase venosa portal e isointensos o hipointensos durante la fase de equilibrio.

El grado de captación del CHC está relacionado con la hipervascularidad arterial y con el agrandamiento de los espacios sinusoidales, que resultan en una mayor captación del contraste y que se asocian con tumores de mayor grado de atipia.⁸⁹

Como ya hemos comentado, la introducción de agentes de contraste hepato-específicos y de imágenes DWI, ayudan al diagnóstico de CHC.

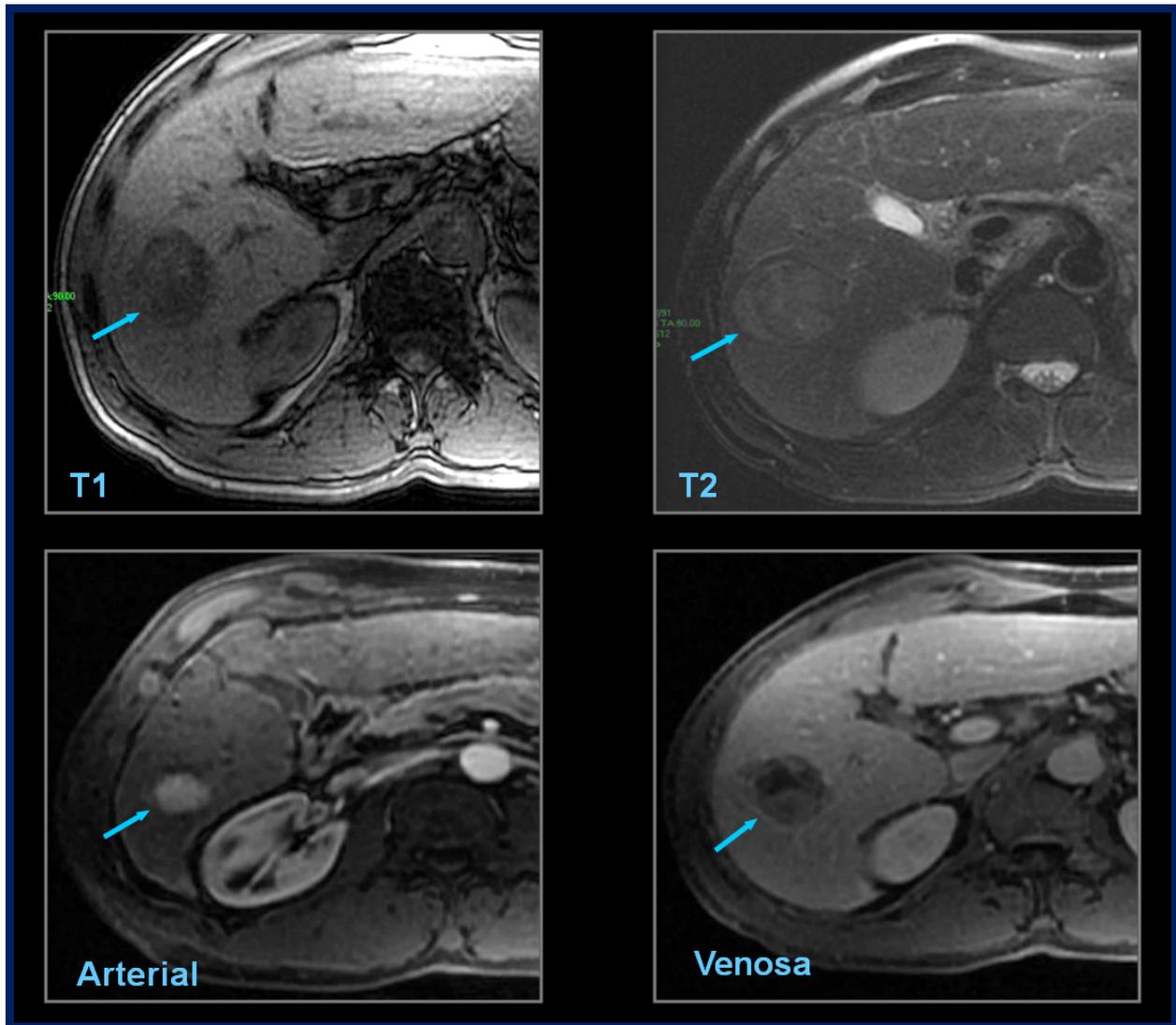


FIGURA 7. CHC en RM. Ejemplo de un CHC de apariencia clásica. En secuencia T1 se observa hipointenso con respecto al parénquima hepático. En secuencia T2 es hiperintenso, levemente heterogéneo y rodeado de un halo hipointenso. Tras la administración del contraste muestra un marcado realce en fase arterial y un lavado rápido, mostrándose hipointenso en la fase venosa.

INTRODUCCIÓN

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las pruebas de imagen son una herramienta fundamental en la decisión de incluir a un paciente en la lista de espera de trasplante hepático dada su capacidad de detectar y estadiar hepatocarcinomas. El alto número de pacientes con CHC y la falta de donantes para atender la demanda de receptores de trasplante hepático, obligan a establecer unos criterios estrictos para incluir a los pacientes en la lista de espera de trasplante. Estos criterios se basan fundamentalmente en los hallazgos de los estudios de imagen.

Nuestro centro, el Hospital Universitario Río Hortega es centro de referencia regional del trasplante hepático. Sin embargo, hasta el momento no se ha realizado un estudio amplio para evaluar las técnicas de imagen en el diagnóstico de CHC. Nos propusimos este trabajo con el objetivo principal de valorar, en nuestra experiencia en el Servicio de Radiología, la eficacia de las distintas pruebas de imagen en la detección preoperatoria de CHC en los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático. Para estudiarlo hemos realizado un estudio de correlación radio-patológica en el que el patrón de referencia viene determinado por el estudio anatomopatológico del hígado explantado.

2.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo de esta tesis es evaluar la capacidad de detección de CHC de las pruebas de imagen en nuestro medio, en los pacientes candidatos a trasplante hepático. Para ello realizaremos un análisis confrontando los resultados de las pruebas de imagen con el examen histopatológico de los hígados explantados en nuestro centro en el periodo entre 2001 y 2011. Analizaremos nuestros resultados y los contrastaremos con los de la literatura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al comparar los hallazgos de las pruebas de imagen con los del explante pretendemos:

- Evaluar la capacidad de detección de CHC de la ecografía, TC, RM y TC postembolización con lipiodol.
- Comparar las distintas pruebas entre ellas para determinar cuáles son más sensibles y específicas.
- Evaluar la influencia del tamaño en la detección del tumor.
- Estudiar si las pruebas de imagen subestiman o sobrestiman el estadio tumoral y en qué medida indican correctamente la admisión del paciente en la lista de trasplante.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Entre Noviembre de 2001 y Diciembre de 2011 se realizaron en el Hospital Río Hortega de Valladolid 323 trasplantes ortotópicos de hígado en 313 pacientes. Nuestro estudio está basado en el análisis retrospectivo de los datos correspondientes.

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en nuestro centro entre noviembre de 2001 y diciembre de 2011.

3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1- Pacientes en los que no se dispone del informe de Anatomía Patológica del hígado explantado ya que es la prueba considerada “patrón oro”.

2- Pacientes trasplantados no cirróticos, con excepción de los pacientes con hepatitis crónica por VHB. En ellos no es aplicable el criterio diagnóstico de estudios dinámicos con contraste. La presencia de un nódulo hipervascular en fase arterial seguido de lavado precoz en fases venosa y de equilibrio se considera específico de CHC sólo en hígados cirróticos y en hepatopatías crónicas VHB. ⁴¹ En este grupo de pacientes se incluyen:

MATERIAL Y MÉTODOS

-Pacientes trasplantados con motivo urgente y no electivo.

-Pacientes trasplantados por trombosis arterial o venosa, alteraciones biliares, tumores benignos de gran tamaño y otras.

3- Pacientes retrasplantados.

3.1.3 GRUPO DE ESTUDIO

De los 323 trasplantes realizados, se descartan;

- 4 pacientes por no disponer de los datos de Anatomía Patológica de la pieza explantada.

- 26 pacientes cuyo trasplante se realizó de manera urgente y no electiva: Intoxicaciones por setas, hepatitis aguda fulminante por VHB y otros fallos hepáticos agudos; 11 de estos pacientes, además fueron descartados por tratarse de rechazos agudos postrasplante.

- 10 pacientes por no presentar cirrosis ni infección VHB y que fueron trasplantados por otras causas: adenomas múltiples, hemangioendotelioma gigante, colangitis repetitivas, trombosis arterial y/o síndrome de Budd-Chiari por coagulopatías, quiste hidatídico gigante y otras.

- 21 pacientes por tratarse de casos de retrasplante. 11 de ellos ya están mencionados, puesto que se trasplantaron de manera urgente por rechazo agudo. De los 10 restantes, 9 se retrasplantaron por rechazo crónico y 1 de ellos por recidiva VHC y alcoholismo.

Por tanto, de los 323 trasplantes hemos descartado 50, siendo nuestra muestra válida de 273 casos.

3.2 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES OBJETO DEL ESTUDIO

Se construyen dos tablas de recogida de datos en el programa SPSS para Windows®, versión 15.0. Una de ellas recoge las variables relativas a los pacientes de la muestra. La segunda tabla recoge variables relacionadas con cada uno de los nódulos tumorales hallados en los hígados estudiados.

3.2.1 VARIABLES RELATIVAS A LOS PACIENTES

- VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

EDAD: se considera la edad del paciente, medida en años, el día de la intervención. Dividimos los pacientes en tres grupos: 16-39 años, 40-59 años y mayores de 60 años.

SEXO: variable dicotómica que define el sexo del paciente (hombre/mujer).

PROCEDENCIA: variable cualitativa que se refiere a la zona geográfica desde la que el paciente es derivado a nuestro centro. Establecemos tres procedencias posibles; provincia de Valladolid, resto de las provincias de la comunidad (Castilla y León) y otras comunidades de España.

- DATOS CLÍNICOS

ETIOLOGÍA: define la causa que origina la enfermedad hepática sobre la que se desarrolla el CHC. Diferenciamos como agentes etiológicos, VHB, VHC,

MATERIAL Y MÉTODOS

alcohol, cirrosis biliar primaria (CBP), hepatitis autoinmune (HAI), tóxicos y otras causas. Consideramos también las distintas asociaciones entre estas etiologías en el mismo paciente.

INDICACIÓN DEL TRASPLANTE: hace referencia a la causa que motiva la elección del trasplante como tratamiento. Las causas consideradas son estadio B de Child, estadio C de Child, detección de CHC en los estudios pretrasplante y otras causas.

- SEGUIMIENTO

FECHA DE TOH: Define el día, mes y año en que se realizó el trasplante.

ÉXITUS: variable dicotómica que define si el paciente había fallecido o no en la fecha en que terminamos de recoger los datos de la muestra (31-10-2012).

FECHA DE ÉXITUS: expresa la fecha en que falleció un paciente.

- PRUEBAS DE IMAGEN

ECOGRAFÍA

ECOGRAFÍA REALIZADA: Variable dicotómica que define si el paciente fue sometido o no a un estudio ecográfico antes del trasplante.

FECHA: Define el día, mes y año en que se realizó el estudio ecográfico pretrasplante.

DETECCIÓN DE CHC: Variable dicotómica que describe si en la ecografía se detectaron CHC o no.

NÚMERO DE CHC: Número de CHC encontrados en el estudio ecográfico pretrasplante.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

TOMOGRAFÍA REALIZADA: Variable dicotómica que define si el paciente fue sometido o no a un estudio de TC antes del trasplante.

FECHA: Define el día, mes y año en que se realizó el estudio de TC pretrasplante.

DETECCIÓN DE CHC: Variable dicotómica que describe si en el TC se detectaron CHC o no.

4.- NÚMERO DE CHC: Número de CHC encontrados en el estudio de TC pretrasplante.

TC POSTEMBOLIZACIÓN CON LIPIODOL

TC POSTLIPIODOL REALIZADA: Variable dicotómica que define si el paciente fue sometido o no a un estudio de angiografía hepática con lipiodol y su posterior revisión con TC antes del trasplante.

FECHA: Define el día, mes y año en que se realizó el estudio de TC tras la embolización con lipiodol.

DETECCIÓN DE CHC Variable dicotómica que describe si en el TC posterior a la embolización con lipiodol se detectaron CHC o no.

NÚMERO DE CHC: Número de CHC encontrados en el estudio pretrasplante con TC posterior a la embolización con lipiodol.

RESONANCIA MAGNÉTICA

RESONANCIA REALIZADA: Variable dicotómica que define si el paciente fue sometido o no a un estudio de RM antes del trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

FECHA: Define el día, mes y año en que se realizó el estudio de RM pretrasplante.

DETECCIÓN DE CHC: Variable dicotómica que describe si en la ecografía se detectaron CHC o no.

NÚMERO DE CHC: Número de CHC encontrados en el estudio pre-trasplante con RM.

- EXÁMEN MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

TIPO DE CIRROSIS: Diferencia la cirrosis en tres tipos, según el tamaño de los nódulos de regeneración conforme se describe en el estudio morfológico. Se clasifica en cirrosis micronodular (nódulos menores de 3 mm de diámetro), macronodular (nódulos de distintos tamaños pero muchos de ellos mayores de 3 mm de diámetro) y cirrosis mixta (presenta la misma proporción de micro y macronódulos).

EXPLANTE: DETECCIÓN DE CHC: variable dicotómica que describe si en el estudio morfológico del hígado explantado se hallaron CHC. El número de pacientes con CHC en el explante define la prevalencia del tumor en la muestra.

EXPLANTE: NÚMERO DE CHC: Número de CHC encontrados por los patólogos en cada hígado explantado.

OTROS TUMORES: reseña la presencia de otros tumores distintos de CHC en el estudio histológico del hígado explantado. Se recoge este dato para evaluarlo como factor de confusión en los estudios de imagen.

3.2.2 VARIABLES RELATIVAS A LOS TUMORES

ECO TAMAÑO: Se refiere al tamaño, en milímetros, del diámetro mayor de cada CHC encontrado en la ecografía.

TC TAMAÑO: Se refiere al tamaño, en milímetros, del diámetro mayor de cada CHC encontrado en el TC

TC LIPIODOL TAMAÑO: Se refiere al tamaño, en milímetros, del diámetro mayor de cada CHC encontrado en el TC postlipiodol.

RM TAMAÑO: Se refiere al tamaño, en milímetros, del diámetro mayor de cada CHC encontrado en la RM.

EXPLANTE TAMAÑO: Se refiere al tamaño, en milímetros, del diámetro mayor de cada CHC encontrado en el estudio histológico.

TRATAMIENTO PRE-TH: Variable dicotómica (SI-NO) que define si un CHC ha sido tratado previamente al TH con alguna técnica (TACE, microondas, radiofrecuencia...). Se considera que pudiera ser una fuente de discordancia en el tamaño de un nódulo entre el estudio de imagen pretrasplante y el estudio morfológico del explante.

LOCALIZACIÓN: Define el segmento hepático, conforme a la descripción de Coiunaud ⁹³, en la que, según el estudio morfológico del explante, se localiza cada CHC.

3.3 MÉTODOS DE IMAGEN

En la práctica clínica habitual, en la mayoría de los pacientes las pruebas diagnósticas se realizan de manera lineal consecutiva de modo que, a la inmensa mayoría se les realiza una ecografía hepática, dado que es el método de cribado de CHC. Posteriormente se realiza TC, puesto que es la prueba más disponible y que además aporta un mapa vascular necesario para el cirujano antes del trasplante. La RM se realiza posteriormente si existen dudas sobre lesiones focales hepáticas. La arteriografía con lipiodol, es una prueba invasiva que se reserva para aquellos casos más complejos en los que aún persisten dudas diagnósticas o en los casos en que se usa la embolización como tratamiento.

3.3.1 ECOGRAFÍA

La ecografía abdominal fue realizada por un radiólogo experimentado utilizando ecógrafos Toshiba® SSA-340 (noviembre de 2001-mayo de 2009) y Toshiba® Aplio XG (junio de 2009-diciembre de 2011) con transductor convexo de 3,5 MHz.

Se estudia el parénquima hepático, evaluando el tamaño (normal-disminuido-aumentado), homogeneidad del parénquima (homogéneo-heterogéneo), los contornos hepáticos (lisos-nodulares o irregulares) y la presencia de lesiones focales (tamaño, contornos, morfología, localización, ecogenicidad). Se evalúa posteriormente la vesícula, la vía biliar y el bazo. Se

procede a la identificación de ascitis y de varices. Se realiza también un estudio Doppler color dirigido a las venas porta, mesentérica superior, suprahepáticas y arteria hepática principal.

3.3.2 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Un radiólogo experimentado analizó tomografías computarizadas de abdomen trifásicas, utilizando TC multidetector (TCMD); un TC Siemens® de 2 detectores (noviembre de 2001-mayo de 2009) y un TC Siemens® de 64 detectores (modelo Sensation) (junio de 2009-diciembre de 2011).

Se realiza un estudio sin contraste y con contraste intravenoso (iv), en fases arterial, portal y diferida. El contraste empleado es de la casa Mallinckrodt. Su nombre comercial es OPTIRAY 300™. Su principio activo es Ioversol (636 mg, equivalente a 300 mg/ml de yodo). Es un medio de contraste no iónico hidrosoluble. Se emplean jeringas precargadas. La dosis empleada en la gran mayoría de los casos es 120 ml. Se inyectan de manera habitual a través de una bomba de inyección automática OptiVantage™ a un flujo de 2,5 ml/s.

El protocolo habitual en el TC de dos detectores es la adquisición de imágenes en el abdomen con una colimación de 5 mm, un índice de reconstrucción de 5 mm y un factor de paso (pitch) de 5 mm. El estudio se hace sin contraste iv. La fase arterial se realiza 25 segundos después del inicio de la inyección del contraste. La fase venosa se obtiene a los 70 segundos. La fase

MATERIAL Y MÉTODOS

diferida se realiza en torno a 180-200 segundos después del inicio de la inyección del contraste.

En cuanto al estudio en el TC de 64 detectores el protocolo de adquisición es también con una colimación en el corte de 5 mm, un índice de reconstrucción de 5 mm y un factor de paso de 1,35 mm. Este pitch permite realizar reconstrucciones muy finas del estudio sin aumentar la radiación. El estudio en fase arterial se realiza con marcaje ROI (*region of interest*) localizado en la aorta. Se inyecta el contraste iv y va calculándose la media de UH de los píxeles que la conforman. Para este cálculo se realizan, sin movimiento de mesa, cortes tomográficos axiales consecutivos de baja radiación. Cuando la medida alcanza las 100 UH se lleva a cabo la secuencia. De este modo se obtiene una valoración óptima de la anatomía vascular hepática, dato necesario para el cirujano antes del trasplante. Las fases venosa y diferida se adquieren, al igual que en el protocolo anterior, a los 70 segundos y 180-200 segundos, respectivamente.

En el estudio de TC se evalúa el parénquima hepático; sus contornos (lisos/nodulares o irregulares); tamaño (normal, disminuido, aumentado); homogeneidad del parénquima (homogéneo/heterogéneo); permeabilidad de la vena porta (permeable/trombosada); la presencia de lesiones focales y su cantidad (únicas/múltiples), su tamaño y su comportamiento en las distintas fases del estudio (no contrastado/arterial/venoso), hallazgos que se consignan en el informe radiológico.

3.3.3 TC POSTEMBOLIZACIÓN CON LIPIODOL

Un radiólogo experimentado mediante acceso vascular desde la arteria femoral derecha, realiza un cateterismo selectivo de las arterias hepáticas izquierda y derecha. Se evalúa con una inyección de contraste yodado la existencia de nódulos hipervasculares. Posteriormente se introduce un agente quimioterápico, habitualmente doxorubicina, combinado con lipiodol. Este medio de contraste es captado selectivamente por el tejido tumoral pero no por el parénquima hepático.

Después de 24 horas, se realiza un TC abdominal sin contraste. Las neoplasias hepáticas vasculares, como el CHC, con el lipiodol retenido en su interior, se observan como masas hiperdensas. De manera ideal este TC debería realizarse entre una y cuatro semanas después de la inyección del lipiodol. No obstante, muchos de nuestros pacientes provienen de otras provincias y a fin de evitarles más desplazamientos, tratamos de que el diagnóstico quede hecho en un único ingreso.

3.3.4 RESONANCIA MAGNÉTICA

El protocolo de estudio habitual en nuestro centro incluye cortes axiales y coronales potenciados en T1 en fase y fuera de fase, T2 con supresión grasa y axiales T1 con supresión grasa dinámico tras la administración de contraste intravenoso. La secuencia dinámica empleada desde el año 2009, llamada LAVA es en 3D. Se realiza fase basal, fase arterial a los 30 segundos, fase venosa a los 60 segundos y fase de equilibrio a los 90 segundos. A todas las

MATERIAL Y MÉTODOS

fases con contraste se les aplica una máscara que les resta la fase basal. De este modo se aprecian mejor las lesiones hipercaptantes. La secuencia dinámica aplicada entre los años 2001 - 2009 se llama FAME, no tiene máscaras y es de menor resolución. El protocolo de estudio hepático se detalla en la Tabla 10.

SECUENCIA	ORIENTACIÓN	FOV (cm)	GROSOR CORTE (mm)	INTERVALO (mm)	MATRIZ (frecuencia x fase)	TR/TE	NEX
LOCALIZADOR 3planos	X-Y-Z	40-48	8	1			
FRFSE T2 Fat Sat	AXIAL	36-46	5-7	0,5-1	384x256	5000/100	2-3
FSE T2 Single shot	CORONAL	40-48	5-7	1-1,5	448x224	∞/80	1
T1 GRE Dual/eco	AXIAL	36-46	5-7	1-1,5	320x192	120/200 Eco 2,1/4,2	1
T1 GRE 3D Fat Sat Dinámico (4 fases)	AXIAL	40-46	4,4	-	320x192	4,2/2	1

FOV. Field of view. TR: Tiempo de repetición. TE: Tiempo de eco. NEX. Número de excitaciones o adquisiciones

TABLA 10. Protocolo de estudio hepático con RM

La RM empleada es General Electrics Sigma® de 1,5 Teslas. En el periodo 2001-2009 la máquina era el mismo modelo, pero en su versión antigua. Con el modelo actual se consiguen cortes más finos, se mejora la resolución, se realizan estudios 3D, antes 2D y se emplean máscaras para mejorar la calidad de la imagen.

El contraste empleado es Gadovist®, de Bayer. El principio activo es Gadobutrol 1mmol/ml de solución inyectable. Se administran 0,1 ml/kg de peso

del paciente. Se inyecta con una bomba de infusión (Medrad®) a 2,5 ml/s. Después se inyectan 20 ml de suero fisiológico para empujar el contraste.

3.4 TRASPLANTE HEPÁTICO

En nuestro centro, en la mayoría de las ocasiones, realizamos el trasplante hepático según la técnica de preservación de vena cava retrohepática o técnica de “*piggy-back*”, que ocasiona menos alteraciones hemodinámicas para el paciente durante la fase de hepatectomía. Solo en los casos con riesgos al realizar esta técnica, por gran volumen hepático o por hipertrofia del segmento I (fundamentalmente en casos de fallo hepático agudo por Budd-Chiari), hemos realizado la técnica clásica sin *bypass* veno-venoso con resección completa de vena cava.

Para la anastomosis suprahepática empleamos un *ostium* común realizado con la unión de las tres venas suprahepáticas receptoras y finalizada la anastomosis, recolocamos el clan suprahepático y la cava suprahepática donante para mejorar el retorno venoso.

Para la reconstrucción portal solemos realizar una anastomosis termino-terminal porto-portal. Los casos de trombosis portal en su mayoría se resuelven con tromboendovenectomía y posterior anastomosis termino-terminal, solo en contadas ocasiones hemos realizado injerto mesentérico-portal con vena donante ante la imposibilidad de la reconstrucción habitual.

La anastomosis arterial clásicamente la realizamos en la bifurcación de la arteria hepática común y gastroduodenal tanto del donante como del

MATERIAL Y MÉTODOS

receptor para realizar un “*patch*” que permita una anastomosis amplia, pero podemos emplear otras bifurcaciones cuando esto no es posible, o la arteria esplénica o injertos aórticos cuando es necesario. Los casos de anomalías arteriales donantes pueden obligar a reconstrucciones arteriales complejas con reconstrucción durante la cirugía de banco.

La última anastomosis que realizamos es la reconstrucción biliar, para la que realizamos una anastomosis colédoco-colédoco termino-terminal en la mayoría de las ocasiones sin tutorizar; en casos de gran discordancia de calibre donante-receptor lo tutorizamos, con tubo de Kehr al inicio del programa y, actualmente, con prótesis biliar transpapilar, que permite su retirada endoscópica en tres meses. En raras ocasiones hemos realizado anastomosis hepático-yeyunal.

3.5 ESTUDIO MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

El hígado extraído se remite al Servicio de Anatomía Patológica:

- En fresco: si la extracción se realiza dentro del horario normal de trabajo.

- Fijado en formol al 10%: si la extracción es fuera de horario. En ésta última situación debe realizarse una fotografía macroscópica previa a la fijación. Es muy recomendable que además de sumergir la pieza en abundante formol se perfunda con dicho fijador a través de los vasos aferentes y eferentes del hígado y a través de la vía biliar.

Los patólogos en el estudio de la pieza primero identifican si existe TIPS (shunt portosistémico intrahepático transyugular), para canularlo, abrirlo y comprobar su permeabilidad y después retirar su malla con precaución, dado lo punzante de sus hilos metálicos.

A continuación realizan el tallaje de la pieza. Para ello siguen los siguientes pasos:

- a) El corte “maestro”: horizontal desde la desembocadura de las venas suprahepáticas hasta la inserción del ligamento redondo, en el borde hepático anterior, que generalmente expone a la inspección la primera bifurcación de la vena porta.
- b) Obtener un prisma con cuatro cortes verticales al corte “maestro” que incluya la primera bifurcación de la *porta hepatis* en el hilio. Seriar este prisma con cortes verticales paralelos de 2-3 mm de espesor de derecha a izquierda y tomar muestras (identificación en ellos de arteria, vena porta, ductos hepáticos y ganglios hiliares).
- c) Muestreo de venas suprahepáticas.
- d) Muestreo parenquimatoso con cortes seriados transversales de 5-10mm de los lóbulos, en busca de las lesiones neoplásicas, de los sospechados nódulos displásicos (distintos de los nódulos de su entorno) y de los macronódulos si los hubiera.
- e) Muestreo de la pared de la vesícula biliar.
- f) Técnica histológica habitual de tejido hepático en cortes con transición tumor-no tumor (hematoxilina-eosina).⁹⁴

3.6 MÉTODO ESTADÍSTICO

3.6.1 RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Los datos han sido recogidos de la historia clínica electrónica de cada paciente. Se han obtenido del informe pretrasplante elaborado por la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, de los informes radiológicos disponibles en el Sistema de Información Radiológica (RIS) y de los informes del estudio de los hígados explantados redactados por el Servicio de Anatomía Patológica.

3.6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS para Windows®, versión 15.0. Para el estudio de las pruebas diagnósticas, se empleó además el paquete estadístico MedCalc, versión 8, y el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT, versión 3.1. En todos los casos el nivel de confianza fue del 95%, considerándose que existía significación estadística cuando $p < 0,05$.

3.6.3 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las variables cuantitativas fueron descritas como media \pm desviación estándar (DE) y su normalidad establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La mediana y rango intercuartílico se utilizó, además, para la descripción de las variables cuantitativas discretas. Por su parte, las variables

cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

3.6.4 ANÁLISIS BIVARIANTE

Dependiendo de las condiciones (paramétricas o no paramétricas) de aplicación, se utilizaron las siguientes pruebas:

- Para estudiar la asociación entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con test exacto de Fisher o razón de verosimilitudes.

- Para estudiar las diferencias entre variables cuantitativas en dos grupos, se utilizó la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, y en más de dos grupos el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis.

3.6.5 ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Una buena prueba diagnóstica debe asegurar la calidad de las medidas que presenta, que está determinada por la validez y fiabilidad de las mismas:

- La validez (o exactitud) es el grado en que una prueba mide realmente el fenómeno objeto de estudio, es decir, que mide lo que se supone que debe medir.

- La fiabilidad refleja el grado en que se obtienen los mismos resultados cuando se repite la medición en condiciones similares, esto es, el grado de concordancia entre las distintas mediciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.6.5.1 VALIDEZ

Para evaluar la validez o exactitud de una medición (prueba problema) se comparan sus resultados con aquellos que se obtienen a través de una prueba considerada de referencia (gold standard o patrón oro), la cual ha demostrado previamente su capacidad diagnóstica en relación con el fenómeno en estudio.

La tabla de contingencia de 2 x 2 (o matriz de decisiones) es la forma de representar la relación entre el patrón oro y la prueba problema. Recoge el resultado obtenido con la prueba de referencia (positivo o negativo), o bien el estado o condición real del paciente (enfermo o sano) y lo confronta con el resultado de la prueba diagnóstica que estamos evaluando (positivo o negativo). (Tabla 11)

PATRÓN ORO/ PRUEBA PROBLEMA	POSITIVO (ENFERMO)	NEGATIVO (SANO)
POSITIVA	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS
NEGATIVA	FALSOS NEGATIVOS	VERDADEROS NEGATIVOS

TABLA 11: Tabla de contingencia 2x2 (matriz de decisiones).

3.6.5.1.1 MEDIDAS DE VALIDEZ INTERNA

La validez interna se refiere al grado en que un experimento excluye las explicaciones alternativas de los resultados, es decir, al grado en que ciertamente la manipulación de la variable independiente es responsable de los cambios en la variable dependiente.

Sensibilidad: La sensibilidad nos indica la capacidad de una prueba para identificar como casos positivos los casos realmente enfermos; la proporción de enfermos correctamente identificados.

Especificidad: La especificidad nos indica la capacidad de nuestro estimador para dar como casos negativos los casos realmente sanos; la proporción de sanos correctamente identificados.

Tasa de falsos positivos: Es la probabilidad de obtener un resultado positivo en la prueba estando sano. En este sentido, la TFP de una prueba disminuye cuando aumenta su especificidad.

Tasa de falsos negativos: Es la probabilidad de obtener un resultado negativo en la prueba estando enfermo. Así, cuando aumenta la sensibilidad de una prueba, disminuye su TFN.

Estas cuatro medidas (S, E, TFP y TFN) son características operativas intrínsecas de las pruebas diagnósticas, tienen la ventaja de no verse afectadas por cambios en la prevalencia.

3.6.5.1.2 MEDIDAS DE VALIDEZ EXTERNA

La validez externa se refiere a la extensión y forma en que los resultados de un experimento pueden ser generalizados a diferentes sujetos, poblaciones, lugares, experimentadores, etc. La validez interna dirige la pregunta inicial referente a si un experimento determinado ha demostrado una relación inequívoca. La validez externa dirige una pregunta más amplia, referente al grado con que pueden generalizarse los resultados de un experimento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Valores predictivos: Los valores predictivos (positivo y negativo) miden la eficacia real de una prueba diagnóstica. Son probabilidades del resultado, es decir, dan la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado de la prueba diagnóstica.

Se trata de valores post-test y dependen de la prevalencia de una enfermedad, es decir, del porcentaje de una población que está afectada por esa determinada patología. A diferencia de las anteriores, los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), son medidas clínicamente útiles. Así, permiten al profesional que ha realizado una prueba diagnóstica tener de entrada información sobre la verdadera condición del paciente, es decir, sobre si está enfermo o no.

Los valores predictivos varían cuando cambia la prevalencia. Sin embargo, la prevalencia no afecta de la misma manera a ambos valores predictivos:

- Si la prevalencia aumenta, aumentará el VPP, mientras que disminuirá el VPN.
- Si baja la prevalencia, también bajará el VPP, pero el VPN aumentará.

Razones de verosimilitud: El inconveniente de los valores predictivos de ser dependientes de la prevalencia no lo tienen dos medidas denominadas razones de verosimilitud, cocientes de probabilidad o razones de probabilidad (*likelihood ratios*). Éstas no sólo tienen la ventaja de no modificarse con cambios en la prevalencia, sino que además son clínicamente útiles.

Las razones de verosimilitud expresan cuántas veces es más probable un determinado resultado de la prueba (positivo o negativo) en los enfermos que en los sanos.

- Por un lado, la razón de verosimilitud positiva (RV+) compara la probabilidad de que un enfermo tenga una prueba positiva, frente a la probabilidad de que el resultado positivo lo obtenga un sano.

- Por otro lado, la razón de verosimilitud negativa (RV-) compara la probabilidad de que un enfermo obtenga un resultado negativo en la prueba, frente a la probabilidad de que sea el sano quien tenga una prueba negativa.

En este sentido, una buena prueba diagnóstica es aquella que tiene una RV+ alta (superior a 10) y una RV- baja (inferior a 0,1). Una prueba no tiene ningún valor cuando su RV+ oscila entre 1 y 2, y su RV- es de 0,5 y 1.

3.6.5.1.2 MEDIDAS DE VALIDEZ GLOBAL

Realizan una estimación general de la exactitud de la prueba y son muy útiles a la hora de comparar la validez entre dos o más pruebas.

Eficiencia: Es el porcentaje de pacientes correctamente clasificados, o la probabilidad de que esa prueba diagnóstica acierte en sus conclusiones. La eficiencia, que es conocida también como valor global o índice de validez, tiene la desventaja de que depende de la prevalencia.

Índice de Youden: El índice de Youden (IJ) es una medida de validez global, planteada por W.J. Youden en el año 1950, que se calcula restando 1 a la suma de la sensibilidad y la especificidad de una prueba, y expresa la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Varía de (-1) a (+1). Si es inferior o igual a 0, la prueba no tiene ningún valor informativo. La prueba es tanto de mejor cuanto el índice de Youden se acerca a 1. A diferencia de la eficiencia, el IJ no depende de la prevalencia.

Odds ratio diagnóstica: La odds ratio diagnóstica (ORD) representa la aplicación de la odds ratio al proceso diagnóstico. La odds ratio es una medida muy utilizada en Epidemiología, que expresa la fuerza de la asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad. En este sentido, la ORD indica la fuerza de la asociación entre una prueba positiva y la condición de enfermo. La ORD oscila entre cero e infinito. Cuanto mayor sea, más válida será la prueba que estemos evaluando. Al igual que el índice de Youden, es independiente de la prevalencia.

3.6.5.2 FIABILIDAD

Ya hemos visto que la fiabilidad refleja el grado de analogía entre el resultado que se obtiene en una medición y aquel que se obtiene al repetirla en condiciones similares. Se puede repetir con el mismo instrumento, y entonces lo que se valora es la repetibilidad; o bien con un aparato distinto, para de esa forma evaluar la concordancia. La concordancia depende no solo de la variabilidad de los aparatos, sino también de la del investigador, o de factores intraindividuales.

Son varios los métodos que existen para analizar la concordancia, que dependen del tipo de variables con las que se trabaje. Cuando se trata de variables numéricas, lo más frecuente es emplear el coeficiente de correlación

intraclase (CCI), que clasifica la fuerza de la concordancia en 5 categorías (Tabla 12).

CORRELACIÓN	r/Rho
Perfecta	1
Excelente	0,90-0,99
Buena	0,80-0,89
Regular	0,50-0,79
Mala	<0,50

TABLA 12. Fuerza de la concordancia en función de los valores del CCI.

Por último, es importante destacar que en 1999, un grupo de trabajo de la Colaboración Cochrane tuvo la iniciativa de desarrollar unos “Estándares para el Informe de Estudios de Precisión Diagnóstica” (*Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*, STARD). Su objetivo fue enumerar una serie de puntos a seguir en cualquier estudio de precisión de pruebas diagnósticas, que sirviesen para mejorar la calidad de los trabajos en este campo. Sus esfuerzos culminaron con la publicación, en el año 2003, de la Declaración STARD,⁹⁴ que recoge una lista de 25 ítems como los siguientes: identificar el artículo, especificar los objetivos, describir la población estudiada, etc. los cuales han sido tomados en consideración en nuestro estudio.

3.7 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos MEDLINE proporcionado por la *National Library of Medicine* (NLM).

Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres (como hepatocarcinoma, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático, cirrosis, ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica) y búsqueda libre de diversos campos.

La búsqueda libre ha sido completada con la utilización de vocabulario controlado (*Medical Subject Headings: MeSH*) restringiéndola a un término o ampliándola a varios en los casos necesarios. Los términos de búsqueda han sido relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, limitándose a los años 1995-2012, en inglés, francés o en español, investigación en humanos y artículos con resumen disponible. De los artículos recuperados han sido seleccionados los que aportaban la información más válida e importante según un criterio personal.

Se han utilizado también libros de texto, monografías y manuales actualizados o de interés relevante. Una parte de la bibliografía se ha obtenido a través de los estudios o revisiones procedentes de las fuentes anteriores.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS POR PACIENTES

4.1.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

En nuestra muestra disponemos de 273 pacientes con una media de edad de $55 \pm 7,91$ años (rango 31-69 años). Se expone el histograma de frecuencias en la Figura 8.

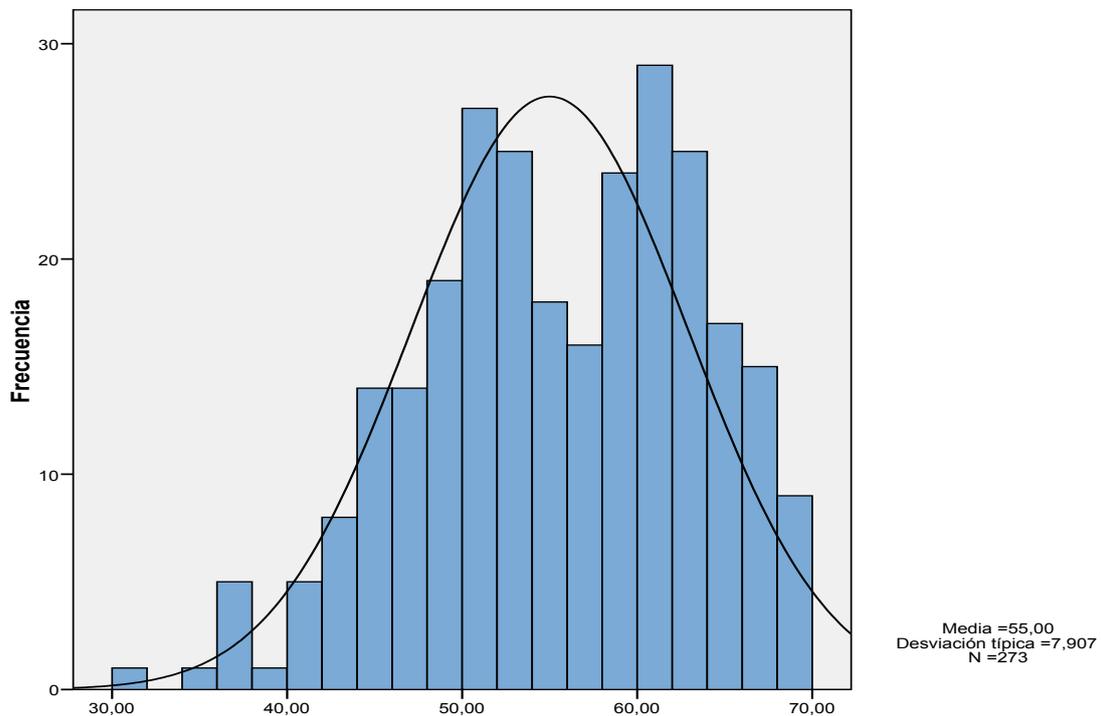


FIGURA 8: EDAD (años). Histograma de frecuencias.

RESULTADOS

La distribución por sexos es 78% hombres (213 pacientes) y 22% mujeres (60 pacientes), como se refleja en la figura 9.

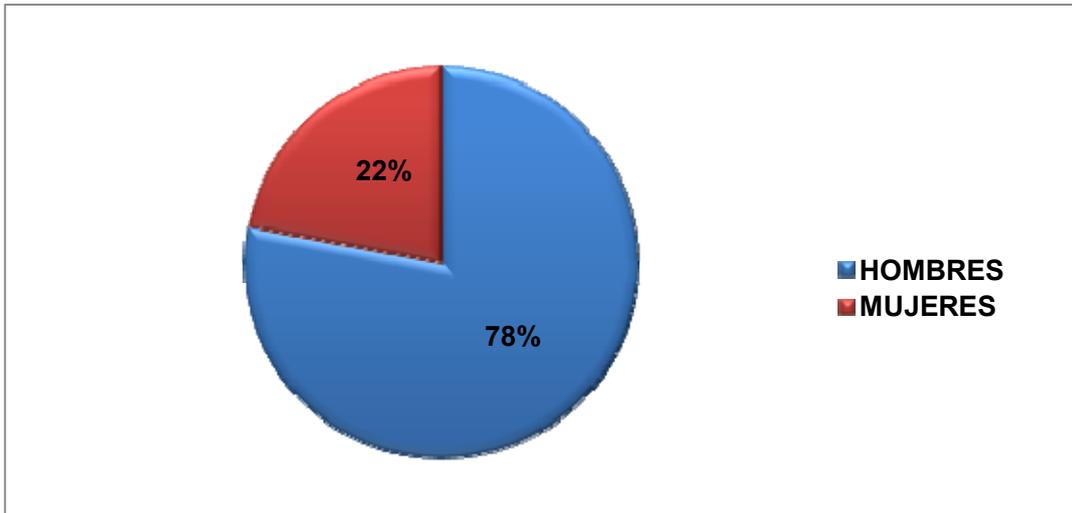


FIGURA 9: Distribución por sexos de la muestra.

Nuestro hospital es centro de referencia regional. De modo que 58 pacientes (21,25%) provinieron de la provincia de Valladolid 209 pacientes (76,56%) de otras provincias de Castilla y León y 6 pacientes (2,20%) de otros puntos de España.(Figura 10) La importancia de este hecho se deriva en que, para evitar múltiples desplazamientos al enfermo, el estudio pre-trasplante se realiza en un único ingreso. El paciente puede aportar los estudios de imagen de su hospital de origen, no obstante, si existen dudas, falta alguna prueba o ha pasado demasiado tiempo desde ellas, se repiten durante este ingreso.

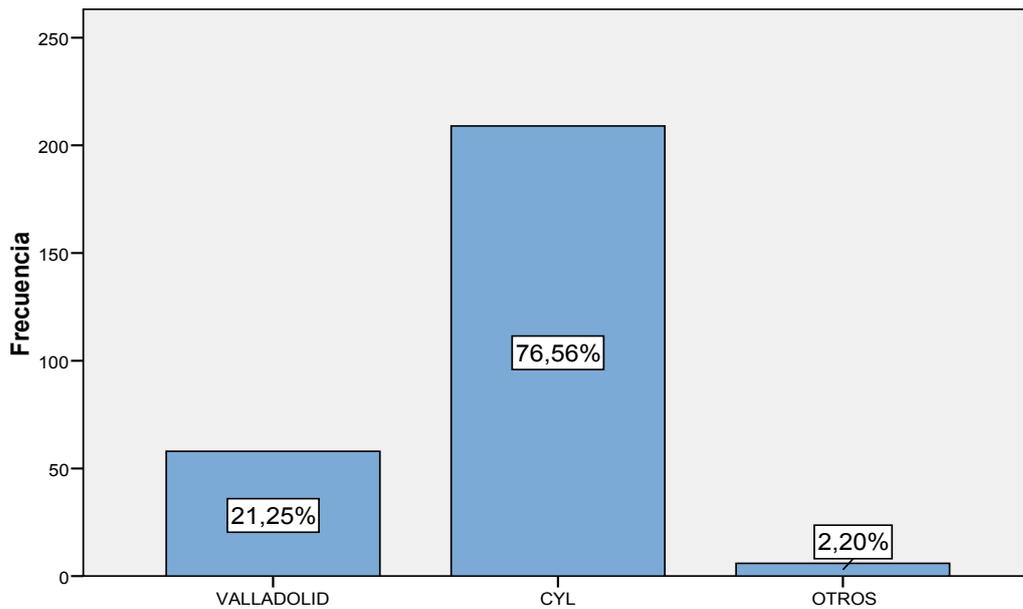


FIGURA 10: Procedencia de los pacientes sometidos a TH.

4.1.1.2 DATOS CLINICOS

Las etiologías más frecuentes de la enfermedad hepática crónica fueron: el consumo de alcohol, presente en 183 de los pacientes (67%), seguido de la infección por VHC presente como causa etiológica única en 49 pacientes (17,9%) pero junto con otras etiologías en 97 de los pacientes (35,5%). Estas dos etiologías estuvieron presentes de manera concomitante en 44 pacientes (16,1%). Otras de las causas más frecuentes de enfermedad hepática fueron la infección crónica por VHB (18 pacientes, 6,6%) y la cirrosis biliar primaria (15 pacientes, 5,5%). Causas menos habituales fueron: hepatitis autoinmune, hemocromatosis, criptogénica...Estos datos quedan resumidos en la tabla 13 y en la figura 11.

RESULTADOS

ETIOLOGÍA	N	%
VHB	11	4,0
OH+VHB	5	1,8
OH	131	48,0
VHC	49	17,9
OH+VHB+VHC	1	0,4
OH+VHC	43	15,8
VHB+VHC	1	0,4
CBP	15	5,5
HAI	3	1,1
TOXICOS	1	0,4
OH+OTROS	3	1,1
VHC+OTROS	3	1,1
OTROS	7	2,6
Total	273	100,0

TABLA 13: Distribución de las etiologías de enfermedad hepática.

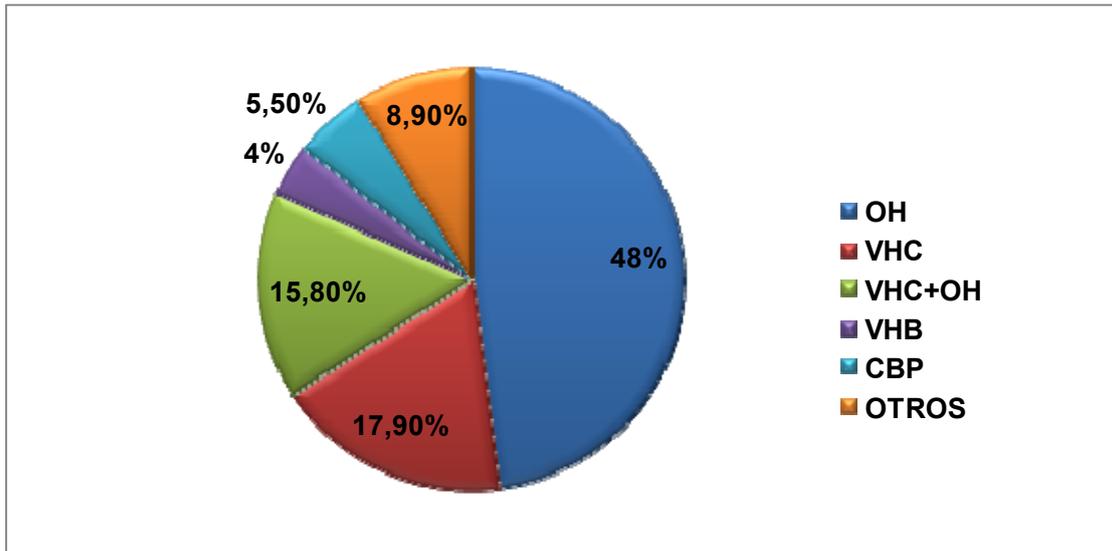


FIGURA 11: Distribución de las etiologías de enfermedad hepática.

La indicación de TH como tratamiento electivo fue por estadio B de Child en 23 pacientes (8,46%), estadio C de Child en 147 pacientes (54,04%) y diagnóstico de CHC en las pruebas de imagen del estudio pre-trasplante en 101 pacientes (37,13%). Se reflejan estos datos en la figura 12.

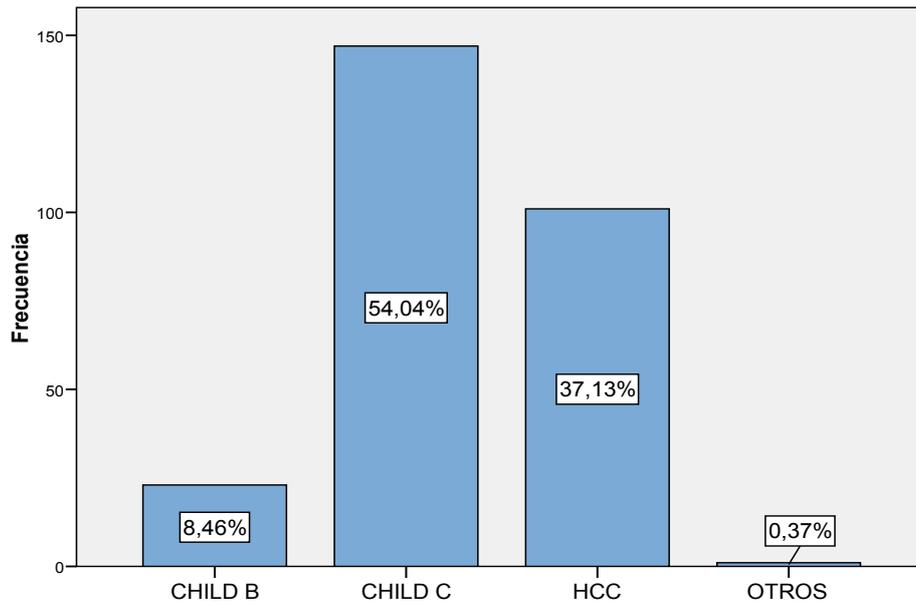


FIGURA 12: Distribución de las causas de indicación del TH.

4.1.1.3 SEGUIMIENTO

En la fecha en que terminaron de recogerse los datos (31-10-2012), hay 69 pacientes fallecidos de la muestra (25,3%). Hay 28 pacientes en los que, por diferentes motivos, no tenemos acceso a su seguimiento, y por tanto no está disponible el dato. Si eliminamos estos pacientes en la evaluación de la mortalidad, la cifra se sitúa en el 28,6%.

Puesto que se recogen datos desde 2001 hasta 2011, tenemos pacientes con registros de supervivencia de hasta 10 años y otros de sólo 1

RESULTADOS

año. Teniendo esto en cuenta, y que la curva de supervivencia no tiene una distribución normal, los datos son: media de supervivencia 22,8 meses, mediana 8 meses. El percentil 25 es 1mes y el percentil 75 es 33,5 meses.

El riesgo de mortalidad los primeros 30 días post-trasplante es del 5,1%. Es menor del 2% al mes durante los seis primeros meses y menor del 1% al mes transcurrido este tiempo. En la figura 13 se muestra el histograma de mortalidad.

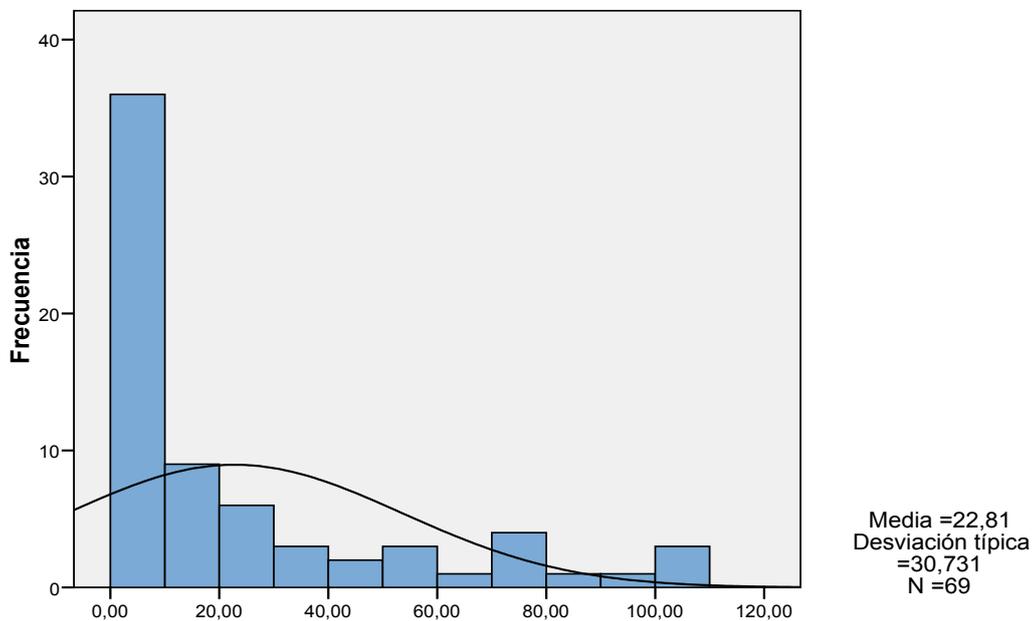


FIGURA 13: Histograma de mortalidad expresado en meses.

4.1.1.4 PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen realizadas a los pacientes fueron: la ecografía, la TC, la RM y la TC después de arteriografía selectiva y embolización con lipiodol.

No a todos los pacientes se les realizaron todas las pruebas. La ecografía se realizó en la práctica totalidad de los pacientes (98,9%) y diagnosticó CHC en un 34,1% de ellos. La TC abarcó también a un amplio porcentaje de pacientes (91,9%) y detectó CHC en un 32,8% de ellos. La RM sin embargo se realizó únicamente a un 41,8% de los pacientes y detectó CHC en un 73,2% de ellos. En cuanto a la TC postlipiodol, se realizó en un 28,2% de los pacientes, con diagnóstico de CHC en un 88,3% de ellos. Estos datos quedan resumidos en la tabla 14.

PRUEBAS REALIZADAS	N	%	PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CHC	N	% TOTAL PACIENTES	% PACIENTES CON LA PRUEBA REALIZADA
ECOGRAFIA	270	98,9		92	33,7	34,1
TC	251	91,9		83	30,4	32,8
RM	114	41,8		82	30	73,2
TC POSTLIPIODOL	77	28,2		68	24,9	88,3

TABLA 14: Cobertura de las pruebas de imagen y diagnóstico de CHC.

El tiempo entre las pruebas de imagen y la realización del trasplante es parecido en todas las pruebas dado que, como hemos comentado, se suelen realizar todas en el mismo ingreso. El tiempo medio fue de unos 3,5 meses para todas las pruebas. No obstante, los datos exactos expresados en días se recogen en la tabla 15.

RESULTADOS

	ECOGRAFÍA	TC	RM	TC LIPIODOL
Media	104,01	102,66	111,46	111,34
Mediana	87,00	87,00	98,00	99,00
Desv. típica	73,65	71,78	81,18	87,42
Mínimo	7,00	7,00	7,00	10,00
Máximo	396,00	396,00	379,00	570,00

TABLA 15: Días transcurridos entre las pruebas de imagen y el trasplante.

La ecografía detectó multinodularidad en 25 pacientes, el TC y la TC postlipiodol en 21 pacientes, y la RM en 32 pacientes. El estadiaje prequirúrgico de la muestra establecido por las pruebas de imagen se detalla en la tabla 16. Hay 8 pacientes en los que se decidió el trasplante a pesar de sospechar que superaban los criterios de Milán.

ESTADIAJE RADIOLÓGICO					Total
T0	T1	T2	T3	T4a	
167	14	84	6	2	273
61,2%	5,1%	30,8%	2,2%	0,7%	100,0%

TABLA 16: Estadiaje radiológico TNM modificado según la UNOS.

4.1.1.5 EXÁMEN MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

El examen morfológico, el “patrón oro” de nuestro estudio, encontró CHC en un 39,9% (109) de los hígados explantados con un total de 218 CHC. En el estudio histológico se encontraron también colangiocarcinomas en 6 hígados. El resto de nódulos hallados fueron benignos. Los más frecuentes fueron nódulos displásicos y hemangiomas.

De los 109 pacientes con CHC, en 54 de ellos se trataba de un nódulo único y en el resto (55), nódulos múltiples en número de entre 2 y 9 nódulos,

siendo lo más frecuente encontrar 2 ó 3 nódulos (28 y 15 pacientes respectivamente).

El análisis morfológico estableció el estadiaje que se detalla en la tabla 17. De los pacientes con CHC, la mayoría está en estadio T2. Se detectaron 22 pacientes que superaron los criterios de Milán.

ESTADIAJE MORFOLÓGICO					Total
T0	T1	T2	T3	T4a	
164	15	72	10	12	273
60,1%	5,5%	26,4%	3,7%	4,4%	100,0%

TABLA 17: Estadiaje morfológico TNM modificado según la UNOS.

Con respecto al tipo morfológico de cirrosis hallada en los estudios de Anatomía Patológica, fueron en un porcentaje amplio y similar, la cirrosis micronodular (43,4%) y la cirrosis macro-micronodular (46,3%), siendo la menos frecuentemente descrita la cirrosis macronodular (10,3%). (Figura 14).

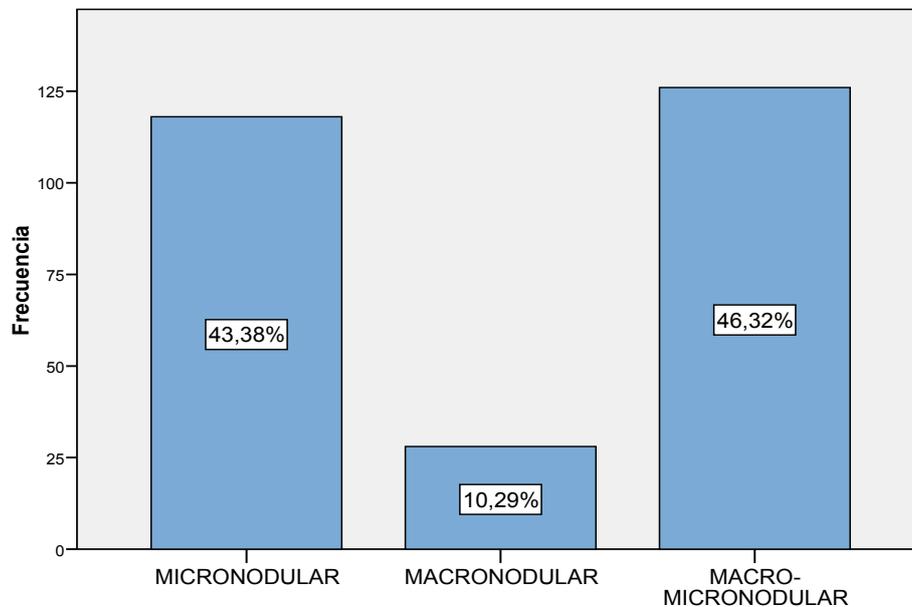


FIGURA 14: Distribución del tipo de cirrosis encontrada en los explantes.

RESULTADOS

4.1.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

4.1.2.1 SEXO

4.1.2.1.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Como ya hemos comentado la muestra tiene claro predominio masculino con un 78% de pacientes varones.

No existieron diferencias significativas en la edad de nuestros pacientes en función de su sexo (hombres: $55,0 \pm 7,6$ años; mujeres: $55,1 \pm 8,9$ años).

4.1.1.2 DATOS CLÍNICOS

En cuanto a la etiología de la enfermedad hepática se observan diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol, que predomina en el sexo masculino: 167 hombres (78,4%) frente a 16 mujeres (26,7%). ($p < 0,001$).

Se observa mayor frecuencia, con diferencias significativas, en el sexo femenino para la cirrosis biliar primaria (CBP). Es la causa en el 20% de las mujeres y en el 1,4% de los hombres. ($p = 0,034$).

Con respecto a la indicación del tratamiento, el diagnóstico de CHC como motivo de trasplante es más frecuente en hombres, siendo la indicación en el 40,6% de ellos ($n = 86$), mientras que es la causa del trasplante sólo en el 25,0% de las mujeres ($n = 15$). No obstante, no hay diferencias estadísticamente significativas.

4.1.1.3 SEGUIMIENTO

No se detectan diferencias significativas en el porcentaje de éxitos recogido en hombres (28,3%) y en mujeres (27,8%).

No hay tampoco diferencias en el tiempo de supervivencia recogido. 22,6 meses para los hombres y 23,5 meses para las mujeres.

4.1.1.4 PRUEBAS DE IMAGEN

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas con respecto a las pruebas a las que fue sometido cada sexo ni tampoco en los tiempos transcurridos entre las pruebas de imagen y el trasplante.

Se observan, sin embargo, diferencias en el número de CHC diagnosticados en las pruebas. Hay mayor número de CHC diagnosticados en los varones. La diferencia es estadísticamente significativa para la ecografía, la TC y la RM. Se detallan estos datos en la Tabla 18.

SEXO	ECO	TC	TC POSTLIPIODOL	RM
HOMBRES	37,9%	36,7%	86,8%	76,6%
MUJERES	20,3%	19,3%	100%	55,6%
P VALOR	0,008	0,014	0,913	0,046

TABLA 18: Porcentaje de cada sexo en que las distintas pruebas detectan CHC.

RESULTADOS

En el estadiaje pre-quirúrgico basado en las pruebas de imagen, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. (Tabla 19).

SEXO	ESTADIAJE RADIOLÓGICO					Total	
	T0	T1	T2	T3	T4a		
HOMBRE	N	122	12	72	5	2	213
	% de SEXO	57,3%	5,6%	33,8%	2,3%	0,9%	100,0%
MUJER	N	45	2	12	1	0	60
	% de SEXO	75,0%	3,3%	20,0%	1,7%	0,0%	100,0%

TABLA 19: Estadiaje radiológico TNM estratificado por sexos.

4.1.1.5 EXÁMEN MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

Con respecto al tipo morfológico de cirrosis hallada en los estudios de Anatomía Patológica no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos entre la cirrosis micronodular, macro-micronodular y macronodular.

Se observan, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en la detección de CHC en el examen histológico. Una vez más, existe mayor porcentaje de pacientes varones con CHC. Se detecta en un 44,6% de los hombres frente a un 23,3% de las mujeres. ($p=0,003$). (Tabla 20).

SEXO	CHC EN EL EXPLANTE		Total	
	NO	SI		
HOMBRE	N	118	95	213
	% de SEXO	55,4%	44,6%	100,0%
MUJER	N	46	14	60
	% de SEXO	76,7%	23,3%	100,0%

TABLA 20: Distribución por sexos de los CHC encontrados en el explante.

Como consecuencia de que existen más CHC en los varones, en el análisis del estadiaje histológico se observan también diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ($p=0,041$), de modo que hay mayor porcentaje de varones en los estadios que expresan presencia tumoral. (Tabla 21).

SEXO		ESTADIAJE MORFOLÓGICO					Total
		T0	T1	T2	T3	T4a	
HOMBRE	N	118	13	63	8	11	213
	% de SEXO	55,4%	6,1%	29,6%	3,8%	5,2%	100,0%
MUJER	N	46	2	9	2	1	60
	% de SEXO	76,7%	3,3%	15,0%	3,3%	1,7%	100,0%

TABLA 21: Estadiaje morfológico TNM estratificado por sexos.

4.1.2.2 EDAD

4.1.2.2.1 VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS

En nuestra muestra disponemos de 273 pacientes con una media de edad de $55 \pm 7,91$ años (rango 31-69 años). Se distribuyen en tres grupos de edad según se detalla en el apartado de Material y Métodos. El grupo más numeroso es el que está entre 40 y 59 años, con 170 pacientes, un 62,3% de la muestra, el grupo de 60 años o más supone, con 95 pacientes, un 34,8% de la muestra. Los pacientes menores de 40 años son menos del 3% de la muestra.

La distribución de los grupos de edad conforme al sexo queda recogida en la Tabla 22. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

RESULTADOS

EDAD		SEXO		Total
		HOMBRE	MUJER	
16-39 años	N	5	3	8
	% de SEXO	2,3%	5,0%	2,9%
40-59 años	N	137	33	170
	% de SEXO	64,3%	55,0%	62,3%
>=60 años	N	71	24	95
	% de SEXO	33,3%	40,0%	34,8%
Total		213	60	273

TABLA 22: Distribución de sexos por grupos de edad.

4.1.1.2 DATOS CLÍNICOS

En cuanto a la etiología de la enfermedad hepática no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad.

Con respecto a la indicación del tratamiento, se observa que el diagnóstico de CHC como motivo de trasplante, es más frecuente conforme aumenta la edad de los pacientes. Es la causa de trasplante del 12,5% de los pacientes menores de 40 años, del 33,7% del grupo de edad intermedia y del 45,3% de los pacientes con 60 años o más. No obstante, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas, se observa una relación lineal entre el aumento de edad y el diagnóstico de CHC como indicación de trasplante.

4.1.1.3 SEGUIMIENTO

No hay diferencias significativas en el porcentaje de éxitos recogido en los tres grupos: 28,6% en los jóvenes, 27,6% en el grupo de edad intermedia y 30,5% en el grupo de mayor edad.

No hay tampoco diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de supervivencia observado en los diferentes grupos de edad.

4.1.1.4 PRUEBAS DE IMAGEN

No se detectan diferencias estadísticamente significativas con respecto a las pruebas a las que fue sometido cada grupo de edad ni tampoco en los tiempos transcurridos entre las pruebas de imagen y el trasplante.

Se observan, sin embargo diferencias en el número de CHC diagnosticados en las pruebas entre los distintos grupos de edad. La diferencia es estadísticamente significativa para la ecografía, la TC y la RM ($p < 0,05$) y tiene tendencia a la significación para la TC postlipiodol. Además, para la ecografía, la TC y la TC postlipiodol se observa una relación lineal, de modo que, conforme aumenta la edad, más CHC se diagnostican. (Tabla 23).

EDAD	ECO	TC	TC POSTLIPIODOL	RM
<40 años	0%	0%	50%	0%
40-59 años	32%	29,4%	83,3%	73,1%
>60 años	40,9%	41,9%	93,9%	74,4%
p	0,012	0,009	0,199	0,068
ASOCIACIÓN LINEAL (p)	0,027	0,010	0,087	0,416

TABLA 23: Porcentaje de cada grupo de edad en que las diferentes pruebas diagnostican CHC.

En el estadiaje pre-quirúrgico basado en las pruebas de imagen, hay diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad ($p = 0,039$) y existe relación lineal, de modo que el estadio aumenta con la edad ($p = 0,024$). (Tabla 24).

RESULTADOS

EDAD	ESTADIAJE RADIOLÓGICO					Total	
	T0	T1	T2	T3	T4a		
16-39 años	N	7	1	0	0	0	8
	% de EDAD	87,5%	12,5%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
40-59 años	N	111	7	45	5	2	170
	% de EDAD	65,3%	4,1%	26,5%	2,9%	1,2%	100,0%
>=60 años	N	49	6	39	1	0	95
	% de EDAD	51,6%	6,3%	41,1%	1,1%	0,0%	100,0%

TABLA 24: Estadaje radiológico TNM estratificado por edad.

4.1.1.5 EXÁMEN MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

Con respecto al tipo morfológico de cirrosis hallada en los estudios de Anatomía Patológica no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la distribución por edades entre la cirrosis micronodular, macro-micronodular y macronodular.

Sin embargo, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$) en la detección de CHC en el examen histológico. Una vez más las diferencias tienen una relación lineal, de modo que, cuanto mayor es la edad, mayor presencia de CHC hay en el hígado ($p=0,008$). (Tabla 25)

EDAD	CHC EN EL EXPLANTE		Total	
	NO	SI	NO	
16-39 años	N	7	1	8
	% de EDAD	87,5%	12,5%	100,0%
40-59 años	N	109	61	170
	% de EDAD	64,1%	35,9%	100,0%
>=60 años	N	48	47	95
	% de EDAD	50,5%	49,5%	100,0%

TABLA 25: Diagnóstico de CHC en el estudio morfológico estratificado por edad.

En el estadiaje morfológico no se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,224$), no obstante hay datos que apuntan a una relación lineal entre el aumento de edad y la progresión en el estadio ($p=0,057$). (Tabla 26).

EDAD		ESTADIAJE MORFOLÓGICO					Total
		T0	T1	T2	T3	T4a	
16-39 años	N	7	0	1	0	0	8
	% de EDAD	87,5%	0,0%	12,5%	0,0%	0,0%	100,0%
40-59 años	N	109	8	38	6	9	170
	% de EDAD	64,1%	4,7%	22,4%	3,5%	5,3%	100,0%
≥60 años	N	48	7	33	4	3	95
	% de EDAD	50,5%	7,4%	34,7%	4,2%	3,2%	100,0%

TABLA 26: Estadiaje morfológico TNM estratificado por edad.

4.1.2.3 ETIOLOGÍA

4.1.2.3.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

La distribución por sexos de las distintas causas etiológicas se expone en la tabla 27. Se observan diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alcohol. Tanto sólo como unido a otras etiologías predomina en el sexo masculino: 167 hombres (78,4%) frente a 16 mujeres (26,7%). ($p<0,001$)

Se observan también diferencias estadísticamente significativas en la cirrosis biliar primaria (CBP), con predominio en el sexo femenino. La CBP es la causa etiológica en el 1,4% de los varones y en un 20% de las mujeres. ($p<0,001$)

RESULTADOS

Se detecta leve predominio del VHB en varones y de HAI en mujeres, sin alcanzar significación estadística. La presencia de estas etiologías en la muestra es demasiado pequeña.

ETIOLOGÍA		SEXO		Total
		HOMBRE	MUJER	
VHB	N	8	3	11
	% de ETIOLOGIA	72,7%	27,3%	100,0%
	% de SEXO	3,8%	5,0%	4,0%
OH+VHB	N	5	0	5
	% de ETIOLOGIA	100,0%	0,0%	100,0%
	% de SEXO	2,3%	0,0%	1,8%
OH	N	120	11	131
	% de ETIOLOGIA	91,6%	8,4%	100,0%
	% de SEXO	56,3%	18,3%	48,0%
VHC	N	29	20	49
	% de ETIOLOGIA	59,2%	40,8%	100,0%
	% de SEXO	13,6%	33,3%	17,9%
OH+VHC	N	39	4	43
	% de ETIOLOGIA	90,7%	9,3%	100,0%
	% de SEXO	18,3%	6,7%	15,8%
CBP	N	3	12	15
	% de ETIOLOGIA	20,0%	80,0%	100,0%
	% de SEXO	1,4%	20,0%	5,5%
HAI	N	0	3	3
	% de ETIOLOGIA	0,0%	100,0%	100,0%
	% de SEXO	0,0%	5,0%	1,1%
OTROS	N	3	4	7
	% de ETIOLOGIA	42,9%	57,1%	100,0%
	% de SEXO	1,4%	6,7%	2,6%

TABLA 27: Distribución por sexos de la etiología de la enfermedad hepática. Se resaltan las diferencias más destacadas.

No se observan diferencias en las causas etiológicas entre los tres grupos de edad. La causa más frecuente en todos los grupos es el alcohol.

4.1.2.3.2 DATOS CLÍNICOS

Con respecto a la indicación del tratamiento, se observa que, los pacientes alcohólicos, se trasplantan en su mayoría por estadio C de Child (58,8%), llegando al desarrollo de CHC como motivo de trasplante el 34,4%.

Los pacientes VHC se trasplantan en mayor porcentaje por la presencia de CHC (50,0%) y menos por Child C (45,8%) que los anteriores. Cuando coexisten ambas etiologías las cifras se sitúan en valores intermedios, se trasplantan por Child C un 46,5% y por CHC un 44,2%.

Los pacientes con CBP se trasplantan en estadio C de Child en un 73,3% y sólo se llega a observar CHC previamente al trasplante en un 6,7%.

Los pacientes con infección VHB, con o sin otras etiologías concomitantes, se trasplantan con alta frecuencia por CHC (>60%), siendo menos frecuente indicar el trasplante por estadio Child C.

Las diferencias entre las etiologías alcanzan significación estadística ($p=0,01$). Los datos quedan expuestos en la tabla 28.

RESULTADOS

ETIOLOGÍA		INDICACIÓN DEL TRASPLANTE				Total
		CHILD B	CHILD C	CHC	OTROS	
VHB	N	2	2	7	0	11
	% de ETIOLOGIA	18,2%	18,2%	63,6%	0,0%	100,0%
OH+VHB	N	0	2	3	0	5
	% de ETIOLOGIA	0,0%	40,0%	60,0%	0,0%	100,0%
OH	N	9	77	45	0	131
	% de ETIOLOGIA	6,9%	58,8%	34,4%	0,0%	100,0%
VHC	N	2	22	24	0	48
	% de ETIOLOGIA	4,2%	45,8%	50,0%	0,0%	100,0%
OH+VHC	N	4	20	19	0	43
	% de ETIOLOGIA	9,3%	46,5%	44,2%	0,0%	100,0%
VHB+VHC	N	0	0	1	0	1
	% de ETIOLOGIA	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
CBP	N	2	11	1	1	15
	% de ETIOLOGIA	13,3%	73,3%	6,7%	6,7%	100,0%

TABLA 28: Indicación del trasplante conforme a la etiología de la hepatopatía.

4.1.2.3.3 SEGUIMIENTO

No hay diferencias significativas en el porcentaje de éxitos ni en el tiempo de supervivencia entre las distintas etiologías.

4.1.2.3.4 PRUEBAS DE IMAGEN

No hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a las pruebas a las que fue sometido cada paciente en función de su etiología, con excepción de la RM ($p=0,003$). Se observa que se realizó en más del 60% de los pacientes VHB y en más del 50% de los pacientes VHC y pacientes con concomitancia de VHB y alcoholismo. Para el resto de etiologías no se alcanzan porcentajes tan altos.

No se observan diferencias entre los tiempos transcurridos entre las pruebas de imagen y el trasplante en función de la etiología.

Se observan diferencias en el número de CHC diagnosticados en la ecografía y la TC. Se detectan más CHC en pacientes con VHB, VHB asociado a alcohol y VHC. Las diferencias no son significativas para TC postlipiodol y RM.

En el estadiaje pre-quirúrgico basado en las pruebas de imagen, se observa que, de los pacientes con CHC, la mayoría se diagnostican en estadio T2 para las distintas etiologías. (Tabla 29)

ETIOLOGIA		ESTADIAJE RADIOLÓGICO				
		T0	T1	T2	T3	T4a
VHB	N	4	1	6	0	0
	% de ETIOLOGIA	36,4%	9,1%	54,5%	0,0%	0,0%
OH+VHB	N	2	1	2	0	0
	% de ETIOLOGIA	40,0%	20,0%	40,0%	0,0%	0,0%
OH	N	84	6	38	2	1
	% de ETIOLOGIA	64,1%	4,6%	29,0%	1,5%	0,8%
VHC	N	23	6	19	1	0
	% de ETIOLOGIA	46,9%	12,2%	38,8%	2,0%	0,0%
OH+VHC	N	24	0	16	2	1
	% de ETIOLOGIA	55,8%	0,0%	37,2%	4,7%	2,3%
CBP	N	14	0	1	0	0
	% de ETIOLOGIA	93,3%	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%

TABLA 29: Estadiaje radiológico establecido en las diferentes etiologías.

RESULTADOS

4.1.2.3.5 EXÁMEN MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

Con respecto al tipo morfológico de cirrosis encontrada en los estudios de Anatomía Patológica se observa que, para la mayoría de las etiologías, hay una distribución equitativa entre cirrosis micronodular y cirrosis macromicronodular. La cirrosis macronodular es el tipo más frecuente para la cirrosis biliar primaria (46,7%) y es más frecuente en VHB y HAI (cerca del 30%) que en otras etiologías donde suele ser menos del 10%. Estas diferencias tienen tendencia a la significación estadística.

Se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$) en la detección de CHC en el examen morfológico entre unas causas etiológicas y otras. La presencia de CHC es más frecuente para pacientes con VHB, VHC y en pacientes con estos virus que además consumen alcohol. No obstante, en nuestra serie, el consumo de alcohol junto a la presencia de virus no muestra mayor porcentaje de CHC que en pacientes abstemios con hepatitis vírica. (Tabla 30).

ETIOLOGIA		CHC EN EL EXPLANTE		Total
		NO	SI	
VHB	N	4	7	11
	% de ETIOLOGIA	36,4%	63,6%	100,0%
	% de CHC	2,4%	6,4%	4,0%
OH+VHB	N	2	3	5
	% de ETIOLOGIA	40,0%	60,0%	100,0%
	% de CHC	1,2%	2,8%	1,8%
OH	N	88	43	131
	% de ETIOLOGIA	67,2%	32,8%	100,0%
	% de CHC	53,7%	39,4%	48,0%
VHC	N	21	28	49
	% de ETIOLOGIA	42,9%	57,1%	100,0%
	% de CHC	12,8%	25,7%	17,9%
OH+VHB+VHC	N	1	0	1
	% de ETIOLOGIA	100,0%	0,0%	100,0%
	% de CHC	0,6%	0,0%	0,4%
OH+VHC	N	22	21	43
	% de ETIOLOGIA	51,2%	48,8%	100,0%
	% de CHC	13,4%	19,3%	15,8%
VHB+VHC	N	0	1	1
	% de ETIOLOGIA	0,0%	100,0%	100,0%
	% de CHC	0,0%	0,9%	0,4%
CBP	N	12	3	15
	% de ETIOLOGIA	80,0%	20,0%	100,0%
	% de CHC	7,3%	2,8%	5,5%
HAI	N	3	0	3
	% de ETIOLOGIA	100,0%	0,0%	100,0%
	% de CHC	1,8%	0,0%	1,1%
TOXICOS	N	1	0	1
	% de ETIOLOGIA	100,0%	0,0%	100,0%
	% de CHC	0,6%	0,0%	0,4%
OH+OTROS	N	2	1	3
	% de ETIOLOGIA	66,7%	33,3%	100,0%
	% de CHC	1,2%	0,9%	1,1%
VHC+OTROS	N	2	1	3
	% de ETIOLOGIA	66,7%	33,3%	100,0%
	% de CHC	1,2%	0,9%	1,1%
OTROS	N	6	1	7
	% de ETIOLOGIA	85,7%	14,3%	100,0%
	% de CHC	3,7%	0,9%	2,6%
Total	N	164	109	273
	% de ETIOLOGIA	60,1%	39,9%	100,0%
	% de CHC	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 30: Presencia de CHC en las diferentes etiologías. En sombreado las causas más frecuentes.

RESULTADOS

Con respecto a la existencia de otros nódulos tumorales en el estudio histológico, no se encuentra ninguna asociación con ninguna etiología en concreto.

En el estadiaje morfológico del explante no se observan diferencias estadísticamente significativas. La mayor parte de los CHC para todas las etiologías se encuentran en estadio T2. (Tabla 31).

ETIOLOGIA		ESTADIAJE MORFOLÓGICO				
		T0	T1	T2	T3	T4a
VHB	N	4	1	5	0	1
	% de ETIOLOGIA	36,4%	9,1%	45,5%	0,0%	9,1%
OH+VHB	N	2	1	1	1	0
	% de ETIOLOGIA	40,0%	20,0%	20,0%	20,0%	0,0%
OH	N	88	4	27	6	6
	% de ETIOLOGIA	67,2%	3,1%	20,6%	4,6%	4,6%
VHC	N	21	5	20	2	1
	% de ETIOLOGIA	42,9%	10,2%	40,8%	4,1%	2,0%
OH+VHC	N	22	1	15	1	4
	% de ETIOLOGIA	51,2%	2,3%	34,9%	2,3%	9,3%
CBP	N	12	1	2	0	0
	% de ETIOLOGIA	80,0%	6,7%	13,3%	0,0%	0,0%

TABLA 31: Estadiaje morfológico establecido en las diferentes etiologías.

4.1.2.4 ÉXITUS

4.1.2.4.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

No se han observado diferencias en el porcentaje de mortalidad en función del sexo: 28,3% en varones y 29,6% en mujeres.

Tampoco se detectan diferencias conforme a la edad; 28,6% entre los 16 y 39 años, 27,6% entre los 40 y 59 años y 30,5% en aquellos con 60 años o más.

4.1.2.4.2 DATOS CLÍNICOS

Las etiologías con más mortalidad en nuestra serie, por encima del 30% son el alcoholismo y el VHC, pero sin diferencias significativas entre las diferentes etiologías.

No se observan tampoco diferencias estadísticamente significativas entre las indicaciones de trasplante. Aunque el porcentaje observado es menos para los pacientes en estadio Child B, las diferencias no son significativas. (Tabla 32).

EXITUS		INDICACION DEL TRASPLANTE		
		CHILD B	CHILD C	CHC
NO	N	19	97	57
	% de INDICACION	86,4%	71,9%	66,3%
SI	N	3	38	29
	% de INDICACION	13,6%	28,1%	33,7%

TABLA 32: Mortalidad en las diferentes indicaciones del trasplante.

4.1.2.4.3 PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas a las que se sometió cada paciente, los nódulos tumorales diagnosticados en ellas y el tiempo transcurrido entre estas pruebas y el trasplante no presentan ninguna relación significativa con la mortalidad en nuestra serie.

Tampoco se observan diferencias en función del estadiaje pre-trasplante establecido por las técnicas de imagen.

RESULTADOS

4.1.2.4.4 EXÁMEN MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

Los tipos morfológicos de cirrosis no han mostrado en la serie diferencias de mortalidad.

No se han observado diferencias de mortalidad entre los pacientes trasplantados con y sin CHC. Incluso, no se han observado diferencias entre los pacientes que han superado los criterios de Milán (T3 y T4). Se detallan los datos en la tabla 33.

EXITUS		ESTADIAJE MORFOLÓGICO				
		T0	T1	T2	T3	T4a
NO	N	109	9	44	3	10
	% del ESTADÍO	72,7%	64,3%	67,7%	75,0%	83,3%
SI	N	41	5	21	1	2
	% del ESTADÍO	27,3%	35,7%	32,3%	25,0%	16,7%

TABLA 33: Mortalidad en los distintos estadios TNM.

4.1.2.5 HEPATOCARCINOMA EN EL EXPLANTE

Realizamos un estudio inferencial para evaluar las diferencias entre los pacientes con o sin CHC en el estudio morfológico.

4.1.2.5.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Como ya hemos mencionado existe mayor porcentaje de pacientes varones con CHC. Se observa en un 44,6% de los varones frente a un 23,3% de las mujeres. La diferencia es estadísticamente significativa con $p=0,003$. (Figura 15).

Ya se han señalado también diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$) en la presencia de CHC con respecto a la edad. Las diferencias

tienen una relación lineal, de modo que la presencia de CHC aumenta con la edad. ($p=0,008$). (Figura 16).

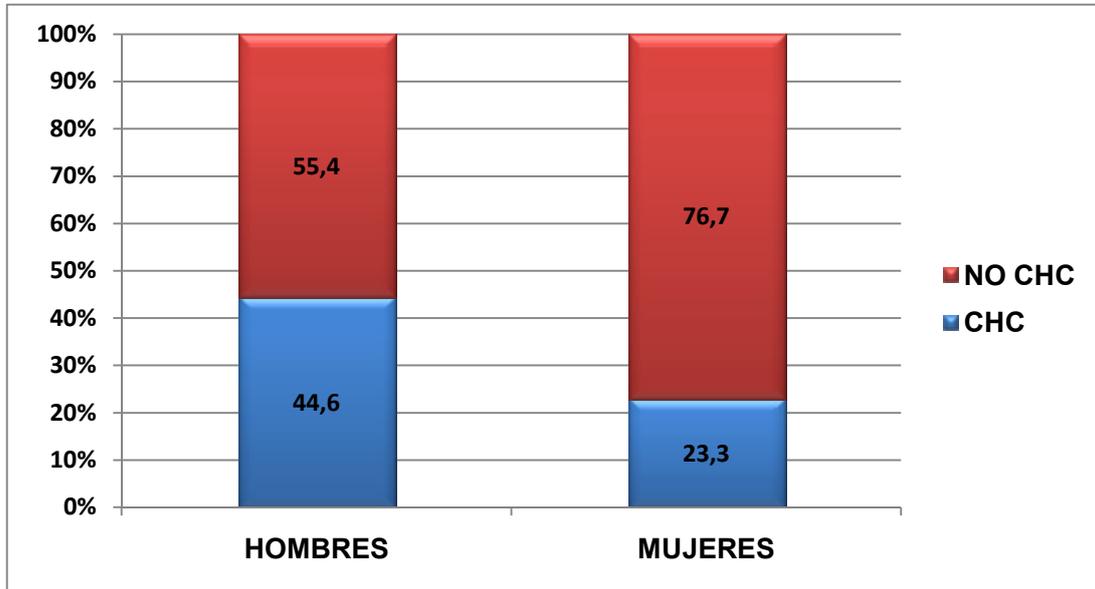


FIGURA 15: Porcentaje de presencia de CHC por sexos.

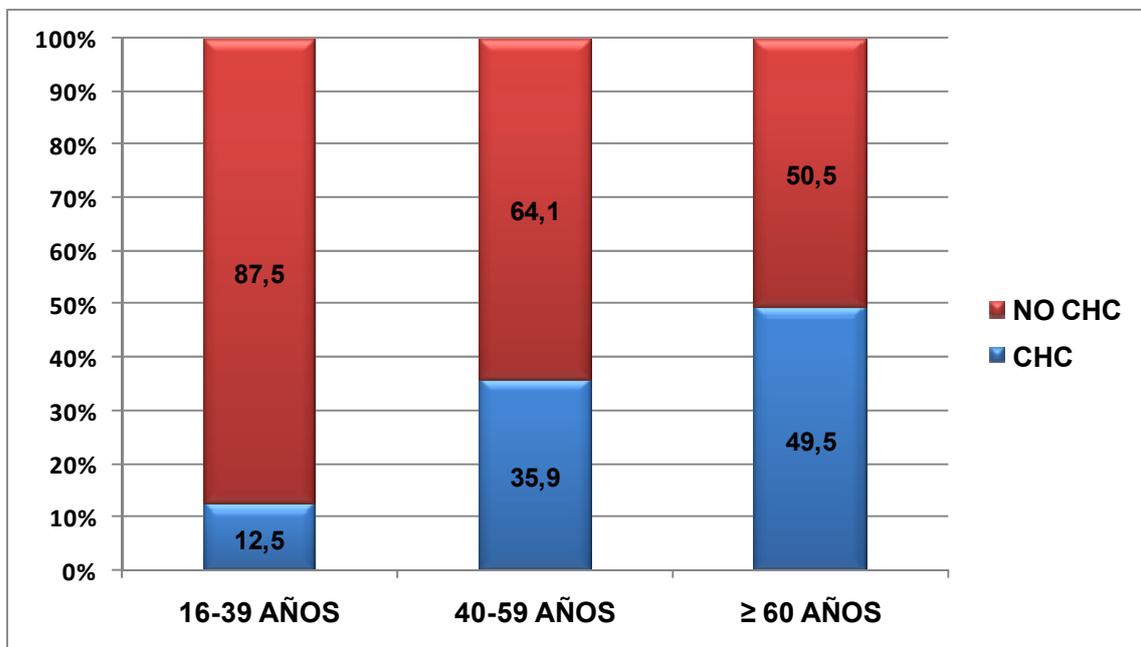


FIGURA 16: Porcentaje de presencia de CHC estratificado por edades.

RESULTADOS

Se observan diferencias significativas ($p=0,001$) en la edad del trasplante entre los dos grupos. De modo que, los pacientes con CHC en el explante se trasplantaron con mayor edad ($56 \pm 7,5$ años) que los pacientes libres de esta enfermedad ($53 \pm 7,9$ años).

4.1.2.5.2 DATOS CLÍNICOS

Se demostraron diferencias entre unas etiologías y otras en la detección de CHC en el examen morfológico. Ya hemos comentado que, la presencia de CHC es más frecuente para pacientes con VHB, VHC y en pacientes con estos virus que además consumen alcohol. Pero, en nuestra serie, la única etiología que ha demostrado ser un factor claro en el desarrollo de CHC es el VHC. En sí mismo, es el único que muestra diferencias significativas en la presencia de CHC entre los infectados y los no infectados. ($p=0,003$). Un 52,6% de los pacientes con VHC tienen CHC frente a un 33% de los no infectados.

Esta diferencia no se ha demostrado para ninguna otra etiología, en algunos casos es probable que debido al pequeño tamaño de la muestra, como por ejemplo en el VHB (18 casos).

Con respecto a la indicación del tratamiento, se observa un porcentaje considerablemente mayor de CHC en el hígado explantado de los pacientes que fueron trasplantados por presencia de CHC en las pruebas de imagen (92,1%) frente a los que fueron trasplantados por Child B (13,0%) o Child C (8,8%).

Hay 16 pacientes (14,7% de los pacientes con CHC) en los que la indicación del trasplante fue por estadio B o C de Child y en los que luego se

ha demostrado la existencia de CHC en el explante. No en todos los casos la indicación fue por un fallo en el diagnóstico de CHC ya que en 5 de ellos era conocida la presencia de CHC según la imagen y sin embargo la indicación del trasplante fue por el estadio de Child. Son por tanto 11 pacientes en los que no se detectó la presencia de CHC (10,1% de los pacientes con CHC).

Del mismo modo, hay 8 pacientes (4,9% de los pacientes con CHC) que fueron trasplantados por sospecha de CHC en las pruebas de imagen y que resultaron ser falsos positivos, ya que su presencia no fue confirmada en el estudio morfológico del explante.

Estos datos quedan resumidos en la tabla 34.

CHC EN EL EXPLANTE		INDICACION DEL TRASPLANTE				Total
		CHILD B	CHILD C	CHC	OTROS	
NO	N	20	134	8	1	163
	% de CHC EXPLANTE	12,3%	82,2%	4,9%	0,6%	100,0%
	% de INDICACION THO	87,0%	91,2%	7,9%	100,0%	59,9%
SI	N	3	13	93	0	109
	% de CHC EXPLANTE	2,8%	11,9%	85,3%	0,0%	100,0%
	% de INDICACION THO	13,0%	8,8%	92,1%	0,0%	40,1%
Total	N	23	147	101	1	272
	% de CHC EXPLANTE	8,5%	54,0%	37,1%	0,4%	100,0%
	% de INDICACION THO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 34: Presencia de CHC en el explante conforme la indicación del trasplante.

4.1.2.5.3 SEGUIMIENTO

No se han observado diferencias de mortalidad entre los pacientes trasplantados con y sin CHC. El tiempo de supervivencia entre un grupo y otro no muestra tampoco diferencias significativas.

RESULTADOS

4.1.2.5.4 PRUEBAS DE IMAGEN

La tabla 35 muestra las pruebas que se realizaron a los dos grupos de pacientes que analizamos. Para la ecografía no se observan diferencias entre los grupos. Hay diferencias significativas para el resto de pruebas. En el caso del TC se realizó en mayor porcentaje a los pacientes sin CHC ($p=0,009$), en tanto que, fueron estudiados con TC postlipiodol y RM un porcentaje mucho mayor de pacientes con CHC que los que no lo tienen. ($p<0,001$).

CHC EN EL EXPLANTE		ECOGRAFIA		TOMOGRAFÍA		TC LIPIODOL		RESONANCIA	
		NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
NO	N	0	163	6	156	155	8	133	30
	% CHC EXPLANTE	0,0%	100,0%	3,7%	96,3%	95,1%	4,9%	81,6%	18,4%
SI	N	2	107	13	95	40	69	24	84
	% CHC EXPLANTE	1,8%	98,2%	12,0%	88,0%	36,7%	63,3%	22,2%	77,8%
Total	N	2	270	19	251	195	77	157	114
	% CHC EXPLANTE	0,7%	99,3%	7,0%	93,0%	71,7%	28,3%	57,9%	42,1%

TABLA 35: Porcentaje de pacientes, estratificados por la presencia o ausencia de CHC en el explante, en que se realiza cada prueba de imagen. Se resaltan las diferencias significativas.

No hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a los tiempos transcurridos entre las pruebas de imagen y el trasplante.

Se observan claras diferencias en el número de CHC diagnosticados en cada una de las pruebas de imagen entre los pacientes que mostraron CHC en el estudio morfológico del explante y los que no ($p<0,001$). Se resumen los datos en la tabla 36.

CHC EN EL EXPLANTE		ECOGRAFIA		TOMOGRAFÍA		TC LIPIODOL		RESONANCIA	
		-	+	-	+	-	+	-	+
NO	N	157	6	152	6	5	3	23	5
	% CHC EXPLANTE	96,3%	3,7%	96,2%	3,8%	62,5%	37,5%	82,1%	17,9%
SI	N	21	86	18	77	5	64	8	76
	% CHC EXPLANTE	19,6%	80,4%	18,9%	81,1%	7,2%	92,8%	9,5%	90,5%
Total	N	178	92	170	83	10	67	31	81
	% CHC EXPLANTE	65,9%	34,1%	67,2%	32,8%	13,0%	87,0%	27,7%	72,3%

TABLA 36: Diagnóstico de CHC de las pruebas de imagen estratificado por la presencia o ausencia de CHC en el explante. (-) no detecta CHC. (+) detecta CHC. Se resaltan las diferencias significativas (p<0,001)

El estadiaje pre-quirúrgico basado en las pruebas de imagen, muestra diferencias significativas entre los pacientes con CHC en el explante y los que no. Como ya mencionamos hay 8 pacientes sin CHC que fueron clasificados T1 o T2. Hay 11 pacientes con CHC que no se identificaron en el estudio pretrasplante y que por tanto fueron clasificados T0. (Tabla 37).

CHC EN EL EXPLANTE		ESTADIAJE RADIOLÓGICO				
		T0	T1	T2	T3	T4a
NO	N	156	5	3	0	0
	% CHC EXPLANTE	95,1%	3,0%	1,8%	0,0%	0,0%
SI	N	11	9	81	6	2
	% CHC EXPLANTE	10,1%	8,3%	74,3%	5,5%	1,8%

TABLA 37: Estadiaje radiológico establecido en los pacientes con y sin CHC en el explante.

RESULTADOS

4.1.2.5.5 EXÁMEN MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

Con respecto al tipo morfológico de cirrosis encontrada en el explante, se observa menor porcentaje de CHC en la cirrosis micronodular (31,4%) que en la cirrosis macronodular (46,4%) y que en la macro-micronodular (47,8%). La diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,036$). (Figura 17).

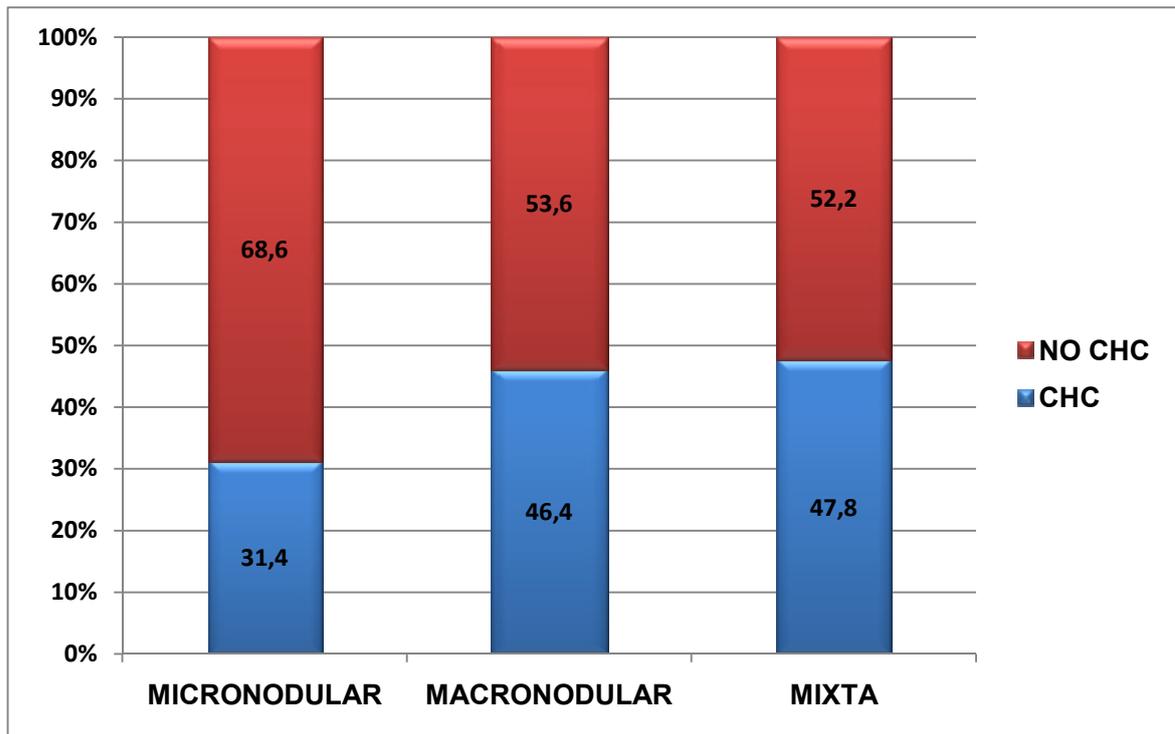


FIGURA 17: Porcentaje de cada tipo de cirrosis en los pacientes con y sin CHC en el explante. ($p=0,036$).

4.1.3 ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

Mostramos en las tablas 38, 39, 40 y 41 los resultados del estudio de la validez de cada una de las pruebas de imagen. Exponemos los datos con intervalo de confianza (IC) del 95%.

ECOGRAFIA		
VALIDEZ INTERNA		
	MEDIDA	IC
SENSIBILIDAD %	80,4	72,4-88,4
ESPECIFICIDAD %	96,3	93,1-99,5
TFP %	3,7	0,5-6,9
TFN %	19,6	11,6-27,6
VALIDEZ EXTERNA		
	MEDIDA	IC
VPP %	93,5	87,9-99,1
VPN %	88,2	83,2-93,2
RV +	21,8	9,9-48,2
RV -	0,20	0,14-0,30
VALIDEZ GLOBAL		
	MEDIDA	IC
EFICIENCIA %	90,0	86,2-93,8
INDICE YAUDEN	0,77	0,69-0,85
ORD	107,89	
PREVALENCIA	39,6	33,6-45,7

TABLA 38: Datos de validez de la ecografía.

TC		
VALIDEZ INTERNA		
	MEDIDA	IC
SENSIBILIDAD %	81,1	72,7-89,5
ESPECIFICIDAD %	96,2	92,9-99,5
TFP %	3,8	0,5-7,1
TFN %	18,9	10,5-27,3
VALIDEZ EXTERNA		
	MEDIDA	IC
VPP %	92,8	86,6-98,9
VPN %	89,4	84,5-94,3
RV +	21,3	9,7-47,1
RV -	0,20	0,13-0,30
VALIDEZ GLOBAL		
	MEDIDA	IC
EFICIENCIA %	90,5	86,7-94,3
INDICE YAUDEN	0,77	0,69-0,86
ORD	108,61	
PREVALENCIA	39,6	33,6-45,7

TABLA 39: Datos de validez de la tomografía computarizada.

RESULTADOS

	RM	
	VALIDEZ INTERNA	
	MEDIDA	IC
SENSIBILIDAD %	90,5	83,6-97,4
ESPECIFICIDAD %	82,1	66,2-98,1
TFP %	17,9	1,9-33,8
TFN %	9,5	2,6-16,4
	VALIDEZ EXTERNA	
	MEDIDA	IC
VPP %	93,8	88,0-99,7
VPN %	74,2	57,2-91,2
RV +	5,1	2,3-11,3
RV -	0,12	0,06-0,23
	VALIDEZ GLOBAL	
	MEDIDA	IC
EFICIENCIA %	88,4	82,0-94,8
INDICE YODEN	0,73	0,57-0,88
ORD	43,72	
PREVALENCIA	75,0	66,5-83,5

TABLA 40: Datos de validez de la resonancia magnética.

	TC POSTLIPIODOL	
	VALIDEZ INTERNA	
	MEDIDA	IC
SENSIBILIDAD %	92,8	85,9-99,6
ESPECIFICIDAD %	62,5	22,7-100
TFP %	37,5	0,0-77,3
TFN %	7,2	0,4-14,1
	VALIDEZ EXTERNA	
	MEDIDA	IC
VPP %	95,5	89,8-100
VPN %	50,0	14,0-86,0
RV +	2,5	1,0-6,1
RV -	0,12	0,04-0,32
	VALIDEZ GLOBAL	
	MEDIDA	IC
EFICIENCIA %	89,6	82,2-97,1
INDICE YODEN	0,55	0,21-0,89
ORD	21,48	
PREVALENCIA	89,6	82,2-97,1

TABLA 41: Datos de validez de la tomografía postembolización con lipiodol.

Resumimos en la tabla 42 los valores más importantes para poder establecer comparaciones entre las distintas pruebas con mayor facilidad.

	ECOGRAFIA	TC	RM	TC POSTLIPIODOL
	VALIDEZ INTERNA			
SENSIBILIDAD %	80,4	81,1	90,5	92,8
ESPECIFICIDAD %	96,3	96,2	82,1	62,5
	VALIDEZ EXTERNA			
VPP %	93,5	92,8	93,8	95,5
VPN %	88,2	89,4	74,2	50,0
RV +	21,8	21,3	5,1	2,5
RV -	0,20	0,20	0,12	0,12
	VALIDEZ GLOBAL			
EFICIENCIA %	90,0	90,5	88,4	89,6
INDICE YODEN	0,77	0,77	0,73	0,55
ORD	107,89	108,61	43,72	21,48
PREVALENCIA	39,6	37,6	75,0	89,6

TABLA 42: Resumen de los datos de validez de las pruebas de imagen.

En la evaluación por pacientes, nos interesa conocer si el conjunto de las pruebas de imagen consigue una correcta detección de la presencia de CHC en cada paciente. Por ello realizamos un análisis de la validez de la suma de las diferentes técnicas en el proceso diagnóstico. (Tabla 43)

El conjunto de las pruebas de imagen determina el estadiaje tumoral de cada paciente y, por tanto, el tratamiento al que se somete cada paciente. Es necesario evaluar si este estadiaje tiene buena correlación con el estadiaje definitivo, el que se obtiene con el estudio histológico del hígado explantado. Exponemos estos resultados en la Tabla 44.

En esta tabla se observa que 228 pacientes (83,4%), se estadiaron correctamente. En 30 pacientes (11,7%), se subestimó el estadio y 15

RESULTADOS

pacientes (5,5%) se estadiaron por encima de la realidad. La fiabilidad de estos datos es excelente con un coeficiente de correlación intraclase de 0,909 (IC 95%: 0,884-0928).

	ECO-TC		ECO-TC-RM		ECO-TC-RM-LIPIODOL	
	VALIDEZ INTERNA					
	MEDIDA	IC	MEDIDA	IC	MEDIDA	IC
SENSIBILIDAD %	88,0	81,4-94,6	89,9	83,8-96,0	89,9	83,8-96,0
ESPECIFICIDAD %	95,7	92,3-99,1	93,9	89,9-97,9	93,3	89,1-97,4
TFP %	4,3	0,9-7,7	6,1	2,1-10,1	6,7	2,6-10,9
TFN %	12,0	5,4-18,6	10,1	4,0-16,2	10,1	4,0-16,2
	VALIDEZ EXTERNA					
	MEDIDA	IC	MEDIDA	IC	MEDIDA	IC
VPP %	93,1	87,7-98,5	90,7	84,8-96,7	89,9	83,8-96,0
VPN %	92,3	88,0-96,6	93,3	89,2-97,4	93,3	89,1-97,4
RV +	20,5	9,9-42,4	14,7	8,0-26,8	13,32	7,5-23,7
RV -	0,13	0,08-0,21	0,11	0,06-0,19	0,11	0,06-0,19
	VALIDEZ GLOBAL					
	MEDIDA	IC	MEDIDA	IC	MEDIDA	IC
EFICIENCIA %	92,6	89,3-95,9	92,3	88,9-95,6	91,9	88,5-95,3
INDICE YOUTDEN	0,84	0,77-0,91	0,84	0,77-0,91	0,83	0,76-0,90
ORD	162,86		136,31		123,11	
PREVALENCIA	39,9	33,8-45,9	40,1	34,1-46,1	40,1	34,1-46,1

TABLA 43: Datos de validez de la suma de las pruebas de imagen.

ESTADIAJE MORFOLÓGICO		ESTADIAJE RADIOLÓGICO					Total
		T0	T1	T2	T3	T4a	T0
T0	N	156	5	3	0	0	164
	% del total	57,1%	1,8%	1,1%	0,0%	0,0%	60,1%
T1	N	5	6	4	0	0	15
	% del total	1,8%	2,2%	1,5%	0,0%	0,0%	5,5%
T2	N	5	2	62	3	0	72
	% del total	1,8%	0,7%	22,7%	1,1%	0,0%	26,4%
T3	N	0	0	8	2	0	10
	% del total	0,0%	0,0%	2,9%	0,7%	0,0%	3,7%
T4a	N	1	1	7	1	2	12
	% del total	0,4%	0,4%	2,6%	0,4%	0,7%	4,4%
Total	N	167	14	84	6	2	273
	% del total	61,2%	5,1%	30,8%	2,2%	0,7%	100,0%

TABLA 44: Tabla de contingencia entre el estadiaje radiológico de las pruebas de imagen y el estadiaje establecido en el estudio morfológico del explante. Resaltamos los datos correspondientes a un correcto estadiaje.

4.2 ANÁLISIS POR NÓDULOS TUMORALES

4.2.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El estudio histológico detectó la existencia de 218 CHC. De ellos 151 (69,3%) fueron correctamente identificados como CHC por las pruebas de imagen. Se encontraron 67 CHC que no habían sido identificados en el estudio pre-trasplante (falsos negativos).

Los estudios de imagen detectaron 36 nódulos que no correspondían en la histología con CHC, 14 de ellos corresponden con otro tipo de nódulos: 6 colangiocarcinomas, 2 hemangiomas y 6 nódulos displásicos de célula grande. Los 22 restantes no tuvieron correspondencia nodular histológica clara.

4.2.1.1 TAMAÑO

La media de tamaño de los CHC fue de 20,54 mm \pm 12,78 mm (rango 3-70 mm). Del resto de tumores la media fue 19,64 mm \pm 13,07 mm (rango 6-50 mm). Se detalla en la figura 18 la distribución de diámetros de los nódulos de CHC.

Para favorecer el análisis del tamaño de los CHC hacemos una distribución en 5 grupos. Su distribución se detalla en la figura 19.

RESULTADOS

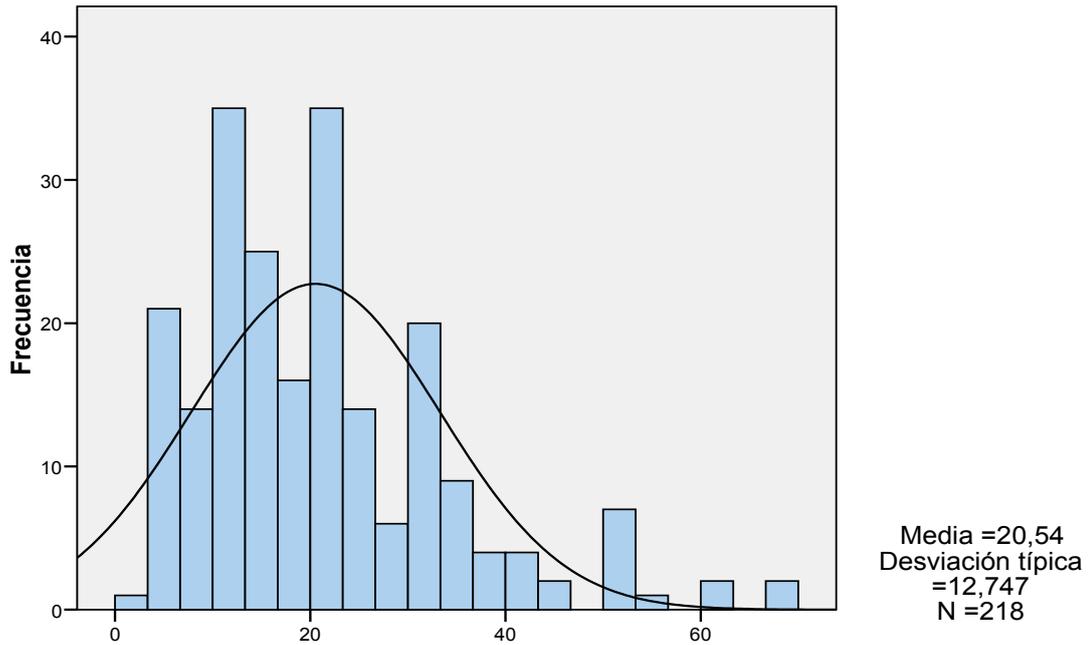


FIGURA 18: Histograma de frecuencias del tamaño tumoral (mm).

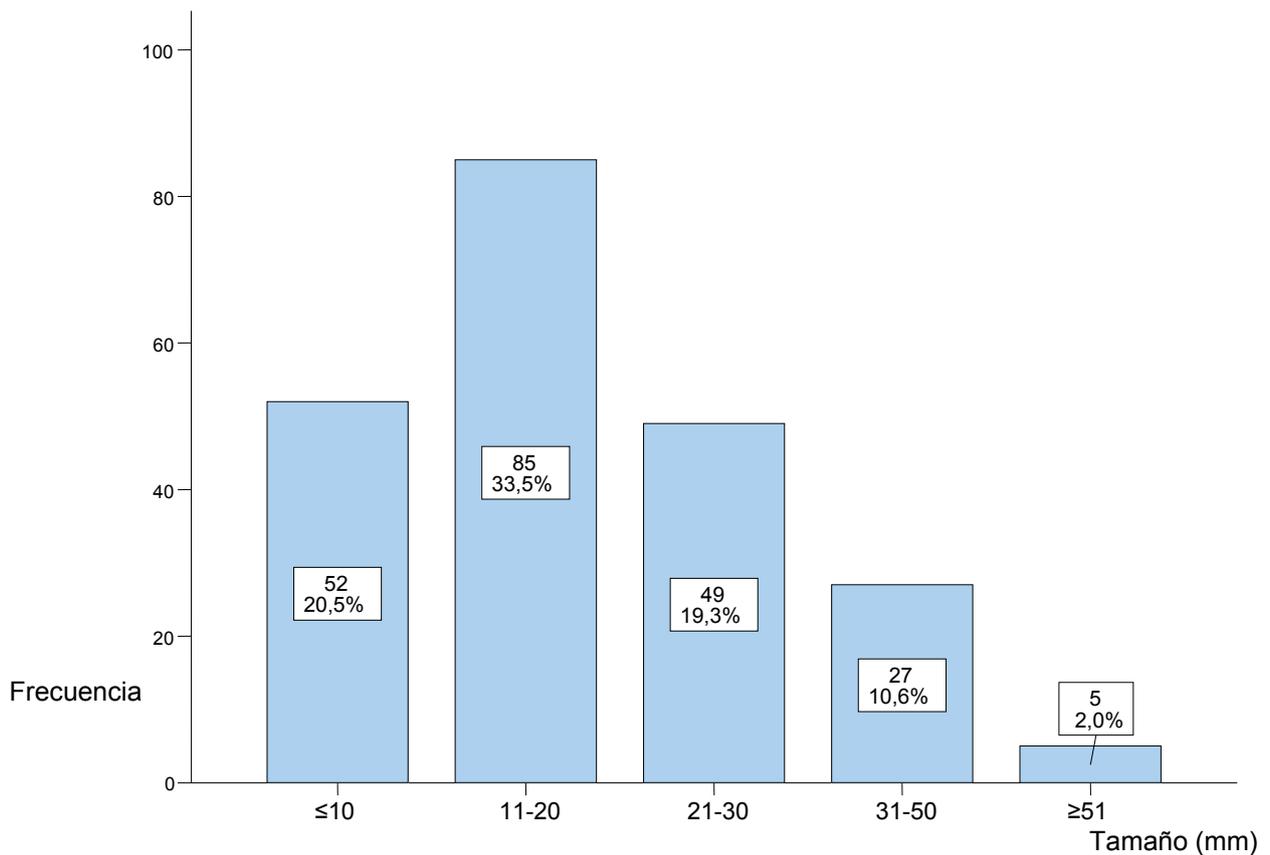


FIGURA 19: Distribución de los nódulos de CHC conforme a su tamaño (mm).

4.2.1.2 LOCALIZACIÓN

Define el segmento hepático en el que se localiza cada CHC. La localización más habitual ha sido el segmento VIII y la menos frecuente el segmento I. (Figura 20).

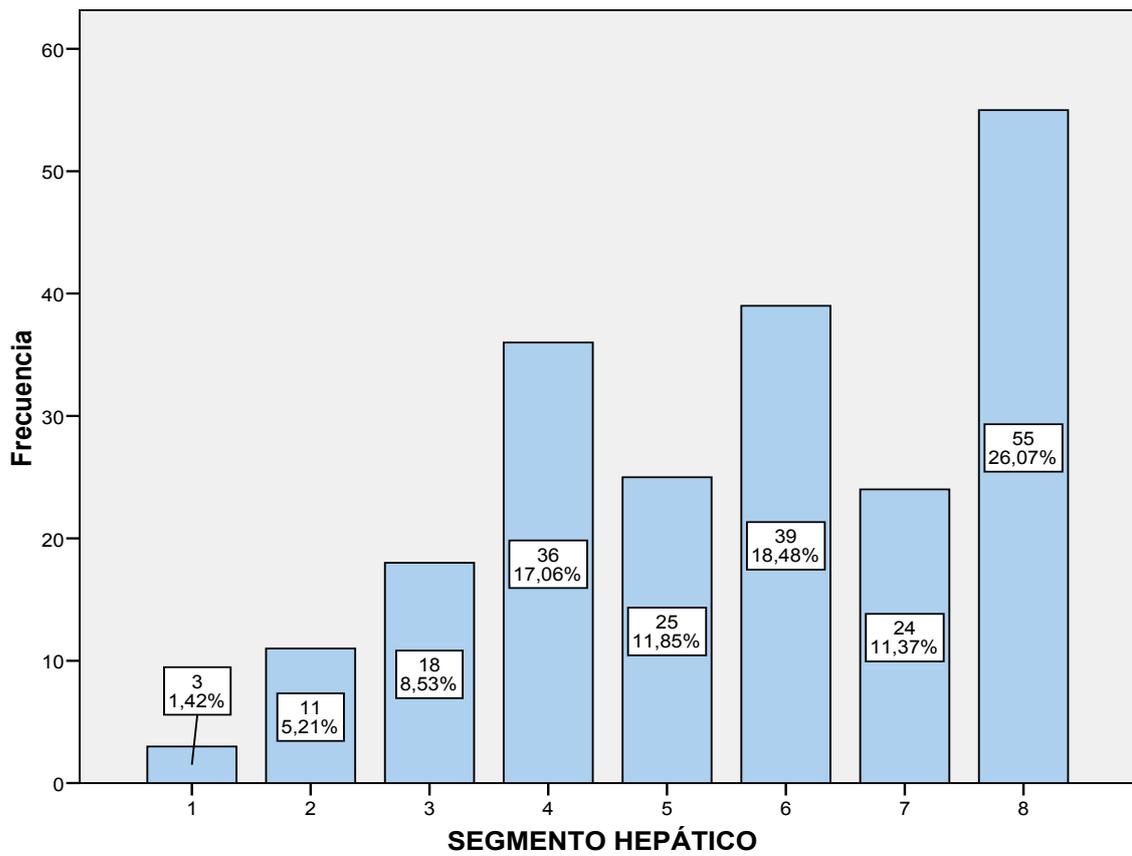


FIGURA 20: Localización de los CHC en los segmentos hepáticos según el examen morfológico del explante.

RESULTADOS

4.2.1.3 TRATAMIENTO

Recogemos como dato relevante si los CHC fueron tratados entre el momento del diagnóstico por imagen y el explante hepático, bien con radiofrecuencia, microondas o quimioembolización. Se trata de evaluar si es un posible factor de discrepancia en el tamaño tumoral entre la imagen y la histología. Fueron tratados 71 CHC, un 32,57% de los hepatocarcinomas.

4.2.1.4 PRUEBAS DE IMAGEN

Se expone en la tabla 45 el número de CHC descrito por cada una de las técnicas de imagen y se confronta el resultado con el estudio morfológico del explante. El porcentaje descrito tiene en consideración que no todos los nódulos fueron estudiados por todas las técnicas, de modo que cada técnica es sólo evaluada en los nódulos que fueron estudiados por ella.

Los nódulos que aparecen como verdaderos negativos en la tabla, se refieren únicamente a nódulos descritos como CHC por una técnica y desestimados por otra y posteriormente confirmada su ausencia en el estudio morfológico del explante.

CHC EN EXPLANTE		ECOGRAFIA		TOMOGRAFÍA		TC LIPIODOL		RESONANCIA		TODAS	
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
SI	N	119	95	97	88	89	57	118	61	151	67
	% CHC EXP.	47,8%	38,2%	46,4%	42,1%	50,6%	32,4%	56,5%	29,2%	69,3%	29,2%
NO	N	21	14	10	14	10	20	21	9	36	
	% CHC EXP.	8,4%	5,6%	4,8%	6,7%	5,7%	11,4%	10%	4,3%	10,0%	

TABLA 45: Tabla de contingencia de los CHC descritos por las pruebas de imagen confrontados con los resultados del explante. Resaltamos el porcentaje de CHC correctamente identificado por cada técnica.

Todas las pruebas de imagen subestimaron el tamaño tumoral. Analizamos por pares de muestras cada una de la pruebas de imagen con el estudio morfológico del explante. (Tabla 46). Observamos que, para todas las pruebas, el tamaño tumoral medio es menor. La diferencia con el explante es más destacada en el TC y menos en la RM. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas en todos los casos.

TAMAÑO (mm)	Media	Desv. Típica	p
EXPLANTE ECOGRAFÍA	20,50 13,84	12,657 14,763	< 0,001
EXPLANTE TC	20,31 12,70	12,450 14,575	< 0,001
EXPLANTE RM	20,41 16,20	12,751 15,152	< 0,001
EXPLANTE TC LIPIODOL	20,38 15,09	12,727 15,456	< 0,001

TABLA 46: Estadísticos de muestras relacionadas. Tamaño de los CHC detectados en cada prueba de imagen confrontado con el estudio del explante. Datos expresados en mm.

4.2.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

4.2.2.1 TAMAÑO TUMORAL

4.2.2.1.1 LOCALIZACIÓN

Se expone en la tabla 47 el número de CHC encontrados en cada segmento hepático y su tamaño medio en milímetros. Se demuestra que no hay una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño tumoral entre los distintos segmentos hepáticos. ($p=0,683$).

RESULTADOS

SEGMENTO	N	Media (mm)	Desviación típica (mm)
1	3	30,67	12,897
2	11	17,82	8,542
3	18	19,28	10,927
4	36	22,03	13,304
5	25	17,68	13,111
6	39	21,46	12,006
7	24	21,08	16,122
8	55	21,71	12,616
Total	211	20,89	12,772

TABLA 47: Distribución y tamaño de los CHC por segmentos hepáticos.

4.2.2.1.2 TRATAMIENTO

Se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$) entre el tamaño de los tumores que fueron tratados antes del trasplante y los que no, demostrando ser discretamente mayores los tumores sometidos a tratamiento, como se muestra en la tabla 48.

TRATADO	N	Media (mm)	Desv. típ.
NO	78	20,09	11,547
SI	73	25,86	13,523

TABLA 48: Número y tamaño de CHC tratados o no antes del trasplante.

4.2.2.1.3 PRUEBAS DE IMAGEN

Si realizamos un análisis de la detección de nódulos según su tamaño, (tabla 49) observamos que los nódulos menores de 10mm son prácticamente indetectables por las distintas técnicas de imagen, con un porcentaje de detección en torno al 10%. Estas cifras mejoran conforme aumenta el tamaño tumoral.

Observamos que la capacidad de detección mejora llamativamente en nódulos mayores de 2cm, de modo que establecemos tamaño como límite para analizar la detección de CHC de cada técnica de imagen en función del diámetro tumoral. (Tabla 50).

Para nódulos menores o iguales de 2cm, el porcentaje de detección de las distintas pruebas oscila entre el 34,2% del TC y el 50,9% de la RM.

Para nódulos mayores de 2cm la sensibilidad mejora llamativamente y oscila entre el 83,8% del TC y el 92,3% de la RM.

TAMAÑO	DIAGNÓSTICO		ECOGRAFIA	TC	RM	TC LIPIODOL
≤ 10mm	SI	N %	6 11,82%	3 6,5%	5 11,6%	3 8,8%
	NO	N %	45 88,2%	43 93,5%	38 88,4%	31 91,2%
11-20mm	SI	N %	45 54,2%	37 52,1%	53 74,6%	39 65,0%
	NO	N %	38 45,8%	34 47,9%	18 25,4%	21 35,0%
21-30mm	SI	N %	41 83,7%	34 85,0%	35 89,7%	30 90,9%
	NO	N %	8 16,3%	6 15,0%	4 10,3%	3 9,1%
31-50mm	SI	N %	22 84,6%	21 84%	21 95,5%	14 87,5%
	NO	N %	4 15,4%	4 16,0%	1 4,5%	2 12,5%
≥51mm	SI	N %	5 100,0%	2 66,7%	4 100,0%	3 100,0%
	NO	N %	0 0,0%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%

TABLA 49: Detección de CHC con cada técnica de imagen según el tamaño tumoral.

RESULTADOS

TAMAÑO	DIAGNÓSTICO		ECOGRAFIA	TC	RM	TC LIPIODOL
≤ 20mm	SI	N %	51 38,1%	40 34,2%	58 50,9%	42 44,7%
	NO	N %	83 61,9%	77 65,8%	56 49,1%	52 55,3%
>20mm	SI	N %	68 85,0%	57 83,8%	60 92,3%	47 90,4%
	NO	N %	12 15,0%	11 16,2%	5 7,7%	5 9,6%

TABLA 50: Detección CHC con cada técnica de imagen para nódulos ≤ 20mm ó >20mm.

4.2.2.2 LOCALIZACIÓN TUMORAL

Como ya hemos comentado anteriormente, no hay diferencia en el tamaño tumoral entre unos segmentos hepáticos y otros, ni tampoco en el número de tumores tratados en cada uno de los segmentos hepáticos.

Con respecto a las pruebas de imagen, presentamos en la tabla 51, el porcentaje de los tumores que cada técnica fue capaz de detectar correctamente analizado por segmentos hepáticos.

	SEGMENTO	ECOGRAFIA	TC	RM	TC POSTLIPIODOL
1	N imagen / N explante % Localización	1 / 3 33,3%	1 / 3 33,3%	2 / 2 100,0%	1 / 1 100,0%
2	N imagen / N explante % Localización	5 / 9 55,6%	4 / 9 44,4%	6 / 10 60,0%	5 / 7 71,4%
3	N imagen / N explante % Localización	6 / 18 33,3%	7 / 15 46,7%	6 / 14 42,9%	2 / 8 25,0%
4	N imagen / N explante % Localización	17 / 35 48,6%	17 / 32 53,1%	19 / 29 65,5%	11 / 19 57,9%
5	N imagen / N explante % Localización	10 / 24 41,7%	9 / 22 40,9%	14 / 22 63,6%	7 / 18 38,9%
6	N imagen / N explante % Localización	27 / 38 71,1%	18 / 31 58,1%	24 / 28 85,7%	20 / 25 80,0%
7	N imagen / N explante % Localización	14 / 24 58,3%	11 / 19 57,9%	14 / 19 73,7%	11 / 17 64,7%
8	N imagen / N explante % Localización	39 / 55 70,9%	30 / 42 71,4%	33 / 48 68,8%	32 / 41 78,0%

TABLA 51: Detección de CHC por segmentos hepáticos.

4.2.2.3 TRATAMIENTO PREVIO

Analizamos en las tablas 52 y 53 la diferencia de tamaño entre las pruebas de imagen y el estudio morfológico. Se observa mayor diferencia de tamaño en los nódulos que no han sido sometidos a tratamiento. De hecho se observa, que en los nódulos no tratados, la diferencia entre cada prueba de imagen y la anatomía es estadísticamente significativa. Sin embargo, sólo se observa una diferencia significativa en los nódulos tratados entre la ecografía y la anatomía. Para el resto de pruebas de imagen no hay diferencia.

TAMAÑO	N	Media (mm)	Diferencia media (mm)	p
EXPLANTE ECOGRAFÍA	75	20,16	8,827	0,000
	75	11,33		
EXPLANTE TC	65	19,20	8,308	0,000
	65	10,89		
EXPLANTE RM	29	21,24	5,414	0,009
	29	15,83		
EXPLANTE TC LIPIODOL	51	20,12	4,980	0,000
	51	15,14		

TABLA 52: Estadísticos de muestras relacionadas. Diferencia de tamaño en CHC no tratados.

TAMAÑO	N	Media (mm)	Diferencia media (mm)	p
EXPLANTE ECOGRAFÍA	73	25,86	3,904	0,001
	73	21,96		
EXPLANTE TC	57	26,25	2,333	0,136
	57	23,91		
EXPLANTE RM	58	25,33	2,121	0,095
	58	23,21		
EXPLANTE TC LIPIODOL	67	25,55	1,164	0,291
	67	24,39		

TABLA 53: Estadísticos de muestras relacionadas. Diferencia de tamaño en CHC tratados.

4.2.3 ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

No son evaluables todos los parámetros de validez, puesto que en la tabla de contingencia no son computables los verdaderos negativos. No hemos incluido en la serie aquellos nódulos observados en las pruebas de imagen y que no fueron sospechosos de CHC y efectivamente no lo fueron en la histología: quistes simples, hemangiomas, hiperplasia nodular focal, nódulos displásicos, etc. Estos nódulos constituirían los verdaderos negativos. Sin embargo, la identificación para hacer una correspondencia nódulo a nódulo se hace muy compleja, especialmente para los nódulos displásicos.

Por tanto, no disponemos de una descripción completa de los nódulos hepáticos, y por tanto, no podemos hablar de prevalencia de CHC hablando en términos de un análisis por nódulos. No podemos describir la proporción de nódulos que son CHC.

Al no disponer de estos datos, en el estudio de validez sólo podremos hablar de sensibilidad y de VPP. Sus valores se exponen en la tabla 54.

	ECOGRAFIA	TC	RM	TC POSTLIPIODOL
SENSIBILIDAD %	55,61	52,43	65,92	60,96
IC 95%	48,72-62,50	44,97-59,90	58,70-73,14	52,70-69,21
VPP %	85,00	90,65	84,89	89,90
IC 95%	78,73-91,27	84,67-96,64	78,58-91,21	83,46-96,34

TABLA 54: Datos de validez de las técnicas de imagen en el análisis nódulo a nódulo.

Exponemos a continuación los datos de fiabilidad de las distintas pruebas expresados mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Todos los datos son estadísticamente significativos. (Tabla 55).

	CCI	IC 95%
ECOGRAFIA	0,734	0,662-0,791
TC	0,685	0,597-0,754
RM	0,697	0,559-0,791
TC POSTLIPIODOL	0,552	0,296-0,715

TABLA 55: Coeficiente de correlación intraclase para cada prueba de imagen en el análisis nódulo a nódulo.

VALIDEZ DE LA IMAGEN-TAMAÑO TUMORAL

Hemos comentado que la validez de las pruebas de imagen está muy influenciada por el tamaño tumoral. Exponemos a continuación los datos obtenidos de sensibilidad y VPP de cada técnica de imagen con sus intervalos de confianza para $CHC \leq 20\text{mm}$ y $CHC > 20\text{mm}$. (Tablas 56 y 57).

CHC $\leq 20\text{mm}$	ECOGRAFIA	TC	RM	TC POSTLIPIODOL
SENSIBILIDAD %	38,06	34,19	50,88	44,68
IC 95%	29,47-46,65	25,17-43,21	41,26-60,49	34,10-55,26
VPP %	73,91	83,33	77,33	84,00
IC 95%	62,83-85,00	71,75-94,92	67,19-87,48	72,84-95,16

TABLA 56: Datos de validez de las técnicas de imagen para nódulos $\leq 20\text{mm}$.

CHC $> 20\text{mm}$	ECOGRAFIA	TC	RM	TC POSTLIPIODOL
SENSIBILIDAD %	85,00	83,82	92,31	90,38
IC 95%	76,55-93,41	74,34-93,31	85,06-99,55	81,41-99,36
VPP %	95,77	96,61	93,75	95,92
IC 95%	90,39-100	91,15-100	87,04-100	89,36-100

TABLA 57: Datos de validez de las técnicas de imagen para nódulos $> 20\text{mm}$.

RESULTADOS

5. DISCUSIÓN

5.1 ANÁLISIS POR PACIENTES

5.1.1 EDAD

La media de edad de los pacientes de nuestra muestra es 55 años, dato similar al de otras series publicadas en las que está entre 51,3 y 56 años.^{96, 97, 98, 99} Exceptuando la serie de Freeman et al (2006)⁹⁹ que incluye algunos trasplantes infantiles, el rango de edades de las series está entre 18 y 76 años. Los datos son además concordantes con los estudios epidemiológicos que sitúan la cirrosis en Norteamérica y Europa entre la cuarta y la quinta década de la vida.¹¹

En nuestro trabajo hemos dividido a los pacientes en tres grupos de edad. Entre ellos se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$) en la prevalencia de CHC. Las diferencias tienen una relación lineal, de modo que, cuanto mayor es la edad, es también mayor la presencia de CHC ($p=0,008$). Hay CHC en el 12,5% de los pacientes menores de 40 años, en el 35,9% de edad intermedia y en el 49,5% de los mayores de 60 años. (Tabla 25).

Esta descrito que la edad es un factor de riesgo independiente de CHC,¹⁰⁰ pero hay importantes diferencias en las distintas partes del mundo. El patrón sugiere que el desarrollo de un país retrasa la edad de incidencia del

DISCUSIÓN

CHC. En Europa y Norteamérica, donde la infección por VHB o VHC típicamente se adquiere en la adolescencia, edad adulta joven o después, el CHC raramente se desarrolla antes de los 45 años, y la incidencia aumenta con la edad hasta los 70 años. Sin embargo, en África o Asia, la exposición precoz a los virus de hepatitis hace que el CHC tienda a desarrollarse en una edad más temprana y, además, en hígados no cirróticos.^{24, 101}

En pacientes cirróticos por VHC, la edad por encima de 55 años incrementa el riesgo de CHC entre 2 y 4 veces. Se ha observado que, en los pacientes que desarrollaron cirrosis por VHC relacionada con transfusiones, la incidencia acumulada de CHC a los 5 años es mayor en los transfundidos durante o después de la edad de 50 años que en aquellos que reciben transfusiones en una edad anterior (14% vs 2%, respectivamente), lo que sugiere que, independientemente de la duración de la enfermedad, la hepatitis C conduce rápidamente a cirrosis y CHC en las personas mayores.²⁷

En pacientes cirróticos por VHB, la edad avanzada al momento del diagnóstico (>50 años) incrementa el riesgo de CHC aproximadamente 4 veces. Se ha descrito que, en los pacientes con cirrosis por hepatitis tipo B, los sujetos que desarrollan CHC son de mayor edad y tienen una duración más larga de la cirrosis que aquellos sin CHC. Por tanto en el caso del VHB, el incremento de la edad influye en el riesgo porque refleja una mayor duración de la cirrosis.²⁷

5.1.2 SEXO

Es muy alta la proporción de hombres observada en nuestra muestra (78%). Este dato coincide con el de otras series publicadas de características similares a la nuestra, en las que se describe entre 63,8% y 79,5% de pacientes varones.^{96, 97, 98,99} La cirrosis es una enfermedad más frecuente en el sexo masculino, coincidiendo con una mayor frecuencia de infección por los virus de las hepatitis y el etilismo en el varón.⁹

No obstante, en nuestra serie no hubo diferencias entre ambos sexos con respecto a la infección por los virus de las hepatitis, no así para el abuso de alcohol, observando un 78,4% de consumo entre los pacientes varones, con respecto a un 26,7% de las mujeres.

Otra etiología que mostró diferencias en la distribución por sexos fue la CBP, con predominio femenino (presente en el 20% de las mujeres y sólo en el 1,4% de los varones). Este dato corresponde con lo esperado, ya que se trata de una enfermedad que predomina en las mujeres de mediana edad.⁹

En nuestra serie existe mayor porcentaje de pacientes varones con CHC (44,6%) que de mujeres (23,3%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$). Está descrito que el CHC es de 2 a 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres.^{24,101} La exposición a hepatocarcinógenos y una mayor prevalencia de la infección por los virus de las hepatitis explican en parte esta diferencia de género. Sin embargo, parece que la mayor expresión del receptor de andrógenos en varones y una protección intrínseca en la mujer, que ha sido parcialmente atribuida a la

DISCUSIÓN

supresión de la interleucina 6 (IL-6) por los estrógenos contribuyen a la diferencia de género en el riesgo de CHC.²⁴

5.1.3 ETIOLOGÍA

Hemos observado un alto porcentaje de pacientes con enfermedad hepática crónica a causa del abuso de alcohol, presente como causa única de la enfermedad en el 48% y en combinación con otras etiologías hasta en el 67%. Otras series observan un porcentaje significativamente menor, entre 3,2% y 11,3%.^{96, 97,98} No obstante, nuestro dato, aunque sigue siendo mayor, está más en consonancia con el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) y con las revisiones de los datos nacionales más extensas que describen el alcohol como etiología en un 30-39,5% de las cirrosis.^{29, 102} También es coherente con los estudios epidemiológicos de Europa y Norteamérica que lo identifican entre el 40 y 60% de los casos de cirrosis.¹¹

La infección por VHC se describe en el 17,9% de nuestros pacientes como causa única de la enfermedad hepática y, si consideramos la combinación con otras etiologías, afecta al 35,5% de los pacientes de la muestra. Éste dato se aproxima al del RETH, donde el VHC es la causa etiológica principal de la hepatopatía en el 24,5% y está presente hasta en el 36,4% de los pacientes.¹⁰² Los distintos trabajos publicados describen un porcentaje de VHC de entre 35,2% y 66,4%.^{96,97, 98}

La tercera etiología más frecuente que más hemos identificado es la infección crónica por VHB (6,6%). El dato es próximo al del RETH (4,3%)¹⁰²

siendo, sin embargo, más frecuente en las series extranjeras (10,3%-20%)^{96,97}

La descripción epidemiológica de Europa y Norteamérica atribuye a las hepatitis víricas crónicas (B y C) el 25-30% de las cirrosis.¹¹

Hemos observado en nuestra serie diferencias en la prevalencia de CHC entre unas causas etiológicas y otras ($p=0,01$). La presencia de CHC es más frecuente en pacientes con VHB (63,6%), VHC (57,1%) y en pacientes con estos virus que además consumen alcohol (60% y 48,8% respectivamente). (Tabla 30).

La cirrosis de cualquier etiología se puede complicar con CHC, pero las cirrosis por VHB y VHC representan más del 80% de los casos de CHC en todo el mundo.^{27,100} En nuestra serie, la etiología vírica (B y C) supone el 56% (61/109) de los CHC, por debajo del valor mundial, pero en consonancia con los datos de Europa y Estados Unidos, donde la incidencia de CHC es relativamente baja y cerca del 60% de los CHC son atribuibles a la infección crónica por VHC.²⁴ Otras series occidentales obtienen cifras similares al observar que las hepatitis víricas ocasionan entre el 52 y el 57,3% de los CHC.^{103, 104}

De hecho, en nuestra muestra, la única etiología que ha demostrado ser un factor claro en el desarrollo de CHC es el VHC puesto que, en sí mismo, es el único que presenta diferencias significativas en la prevalencia de CHC entre los infectados y los que no lo están ($p=0,003$). Un 52,6% de los pacientes con VHC tienen CHC frente a un 33% de los no infectados. Esta diferencia no se ha demostrado para ninguna otra etiología, en algunos casos es probable que debido al pequeño tamaño de la muestra, como por ejemplo en el VHB (18

DISCUSIÓN

casos). Nuestro hallazgo es coherente con estudios que demuestran que el riesgo de CHC es 20 veces mayor en los pacientes infectados por VHC que en los que no lo están.¹⁰⁵

En nuestro trabajo el consumo excesivo de alcohol está presente como causa única en el 39,4% de los pacientes con CHC y en el 62,4% en combinación con otras causas. La cifra es superior a la de otras series en las que se identifica alcoholismo entre el 4% y el 38% de los cirróticos que desarrollan CHC.²⁷

Finalmente, nosotros hemos observado que el consumo de alcohol junto a la presencia de virus no ha mostrado mayor porcentaje de CHC que en pacientes abstemios con hepatitis vírica. Este dato es contrario a lo publicado en la literatura. Está descrito que el alcohol tiene un efecto carcinógeno directo y actúa de manera sinérgica con otras causas de hepatopatía en el desarrollo de CHC y el riesgo se incrementa especialmente en los pacientes con hepatitis víricas.^{9, 100,106}

5.1.4 INDICACIÓN DEL TRASPLANTE

La indicación de TH como tratamiento electivo fue por el diagnóstico de CHC en las pruebas de imagen en el 37% de nuestra serie. El dato del RETH¹⁰² es menor, el 25,3%, pero hay que considerar que, en la serie del RETH se incluyen los trasplantes urgentes no electivos y los trasplantes infantiles. En la serie española de Suárez et al. (2006), la indicación de TH por

CHC fue en el 17,6% de los pacientes, también notablemente menor que en la nuestra.³

5.1.5 MORTALIDAD

Nuestro porcentaje de mortalidad los primeros 30 días post-trasplante es del 5,1% y el porcentaje global es del 28,6%. Son porcentajes inferiores a los del RETH (10,4% al mes y 54,5% más allá del primer año), pero en esta serie se consideran trasplantes urgentes, retrasplantes y trasplantes infantiles.¹⁰²

Nuestra supervivencia global es del 71,4%, está dentro de las cifras de los registros Europeo y Norteamericano (ELRT y OPNT) que oscilan entre 65% y 87%.²⁸

Como se recoge en la tabla 33, no hemos observado diferencias de mortalidad entre los pacientes trasplantados con y sin CHC, incluso cuando se superan los criterios de Milán. De hecho, desde el establecimiento de los criterios de Milán, el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante hepático es similar al de los pacientes trasplantados por patología no maligna.⁵³

Hay distintas propuestas para ampliar los criterios de Milán con supervivencias similares, lo que es coherente con nuestros resultados de supervivencia.^{8, 58,107} A la vista de los resultados de estos trabajos parece que sería posible expandir modestamente estos criterios sin empeorar los resultados. Sin embargo, esta decisión ha de tomarse con datos mucho más consistentes que los descritos hasta el momento, por el impacto que podría tener en todos los programas de trasplante hepático. En este sentido, el

DISCUSIÓN

proyecto Metroticket (www.CHC-olt-metroticket.org)¹⁰⁸ trabaja con una base de datos amplia y multicéntrica de enfermos con CHC trasplantados con criterios expandidos para aportar información sólida y estimar la supervivencia del trasplante en función del número y tamaño de los nódulos.¹⁰⁹

5.1.6 PRUEBAS DE IMAGEN

Las pruebas de imagen realizadas a nuestros pacientes fueron: la ecografía, la TC, la RM y la TC después de arteriografía selectiva y embolización con lipiodol. Hemos revisado distintas series publicadas sobre la detección de CHC con estas técnicas aunque, en el caso del TC postlipiodol es poco frecuente encontrar series donde se hable de esta técnica y además, se trata de series cortas, con una muestra de 30 pacientes o menos.^{110, 111}

Es la práctica habitual que todos los pacientes no se sometan a cada una de las pruebas de imagen. Como se detalla en las tablas 14 y 58, en nuestra serie la ecografía se realiza a la práctica totalidad de pacientes (98,9%), puesto que es el método de cribado de CHC en los pacientes cirróticos. La TC se realiza de manera rutinaria en los estudios pre-trasplante (91,9%) no sólo para la detección de nódulos, sino también para realizar un mapa vascular del hígado. Estas dos pruebas diagnostican CHC al 34,1% y 32,8% respectivamente de los pacientes que se las realizan. La RM se realiza habitualmente en los pacientes en quienes se han visto nódulos hepáticos y es preciso confirmar su naturaleza. Por este motivo es menos frecuente la realización de RM (41,8%), pero hay mayor porcentaje de pacientes con

diagnóstico de CHC con esta técnica (73,2%). La TC postlipiodol requiere una exploración invasiva, así que, en nuestro centro, únicamente se realiza cuando existen dudas diagnósticas de la presencia de CHC o si se realiza TACE con intención terapéutica para un CHC ya conocido, aprovechando el lipiodol empleado para confirmar el diagnóstico y buscar otros nódulos que hayan podido pasar desapercibidos. Por este motivo, al realizarse únicamente en casos muy seleccionados hay pocos pacientes sometidos a esta prueba (28,2%) pero con un alto porcentaje de diagnóstico de CHC en ellos (88,3%).

En comparación con otras series, en nuestra muestra se observa una alta cobertura de estudios de imagen en los pacientes. En cuanto a los porcentajes de pacientes con diagnóstico de CHC en cada prueba, nuestros resultados son similares a los de otros estudios. Sólo observamos diferencias en la RM entre nuestra serie y otras y, en este sentido, nosotros observamos mayor porcentaje relativo de pacientes con resultado positivo. Nos referimos con porcentaje relativo al que expresa los porcentajes considerando únicamente los pacientes que tienen hecha la correspondiente prueba de imagen. Podemos ver la comparación con otros trabajos resumido en la tabla

58. ^{3, 96, 99,110}

PRUEBA	% COBERTURA DE LA PRUEBA		% RELATIVO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CHC POR CADA PRUEBA	
	VILLACASTÍN 2014	OTROS AUTORES	VILLACASTÍN 2014	OTROS AUTORES
ECOGRAFIA	98,9	67,4 - 100	34,1	32
TC	91,9	60,3 - 88,6	32,8	39
RM	41,8	30,2 - 37,1	73,2	54
TC LIPIODOL	28,2		88,3	85,7

TABLA 58: Cobertura de las pruebas de imagen y diagnóstico de CHC. Comparación con otros trabajos. ^{3, 96, 99,110}

DISCUSIÓN

Nosotros hemos detectado con las pruebas de imagen CHC en el 37,1% de los pacientes, siendo la prevalencia, es decir, la presencia de CHC observada en el explante, del 39,9%. Los datos son mejores que en el trabajo de Yu et al (2011) donde las técnicas de imagen son positivas en torno al 20% de los pacientes, siendo su prevalencia del 35%.⁹⁶

En nuestro trabajo observamos diferencias en el número de CHC diagnosticados en la ecografía y la TC entre unas etiologías y otras. Se detectan más CHC en pacientes VHB, VHC y pacientes con concomitancia de VHB y abuso de alcohol. ($p=0,03$) Corresponden con las etiologías con mayor incidencia de CHC. Del mismo modo se han realizado más RM en los pacientes con cirrosis de estas etiologías ($p=0,003$) porque, como ya hemos comentado, la RM se suele emplear para completar y confirmar la detección de CHC que ya se han visto por otras técnicas.

En nuestra muestra el tiempo transcurrido entre las pruebas de imagen y la realización del trasplante fue de unos 3 meses y medio para todas las pruebas, como así recoge la tabla 15. Los trabajos publicados describen un periodo similar. Kim et al (2008) revisan los tiempos entre las pruebas de imagen y el trasplante de diferentes estudios llevados a cabo entre 1999 y 2003 y oscila entre 27 y 107 días. Los autores proponen que el intervalo aceptable está entre un mes y tres meses antes del trasplante.¹¹² Del mismo modo, en estudios más recientes el tiempo medio varía entre 1,8 y 2,5 meses y los autores estiman que la precisión mejora si las imágenes están hechas en un intervalo menor de 90 días antes del trasplante.^{96, 97,99} Hay trabajos que ya delimitan este periodo de tiempo en el diseño del estudio, y sólo admiten las

pruebas de imagen en un margen de tiempo previo al trasplante, conforme determine el autor, normalmente entre 1 y 6 meses.^{98, 113,114}

Peterson et al (2000) realizan un estudio de correlación entre el TC y el hígado explantado en una serie de 430 pacientes. Entre sus conclusiones está que la correlación en la detección de CHC es mejor si han transcurrido menos de 67 días entre el TC y el trasplante.¹¹⁵

Snowberger et al (2007) en una serie de 239 pacientes con CHC expone la concordancia de US, TC y RM según el tiempo transcurrido entre las pruebas de imagen y el trasplante. Compara los estudios en los tres meses previos al trasplante con los realizados anteriormente, y lo mismo para seis meses y doce meses. Las diferencias son significativas para TC y RM en los estudios que se realizan más allá de 6 meses.¹⁰³ (Tabla 59).

	ECOGRAFÍA	TC	MR
Imagen <3 vs. >3 meses antes del TH	64.3% / 53.0% (P = 0.15)	76.2% / 63.8% (P = 0.12)	86.6% / 60.3% (P < 0.0001)
Imagen <6 vs. >6 meses antes del TH	59.5% / 54.4% (P = 0.59)	75.9% / 56.3% (P < 0.0001)	81.4% / 56.7% (P = 0.006)
Imagen <12 vs. >12 meses antes del TH	58.2% / 54.6% (P = 0.92)	73.5% / 41.2% (P < 0.0001)	80.0% / 14.3% (P = 0.0002)

TABLA 59: Adaptado de Snowberger et al. En sombreado se exponen las diferencias estadísticamente significativas.¹⁰³

Por tanto, conforme a los datos que aporta la literatura podemos concluir que los estudios de imagen deberían realizarse de manera óptima en los tres meses previos al trasplante, y, en cualquier caso, siempre seis meses antes.

En cuanto a las pruebas diagnósticas que se realizaron a los pacientes con CHC en el explante frente a los pacientes sin CHC, no se observan

DISCUSIÓN

diferencias en el porcentaje de pacientes estudiados con ecografía entre ambos grupos. Hay diferencias significativas para el resto de pruebas. (Tabla 35)

El TC se realizó en mayor porcentaje a los pacientes sin CHC. Es difícil justificar este hallazgo ya que es una prueba que se llevó a cabo en un alto porcentaje de pacientes (91,9%). Quizá en algunos pacientes en los que ya se observó nódulo en la ecografía se sometieron a RM en lugar de TC ya que se atribuye mayor sensibilidad a la RM.

Fueron estudiados con TC postlipiodol y RM un porcentaje mucho mayor de pacientes con CHC que los que no lo tienen. Como ya mencionamos, estas pruebas se realizan habitualmente, sólo en pacientes en los que se han visto nódulos hepáticos con otras técnicas y es preciso confirmar su naturaleza, lo que explica la diferencia.

5.1.7 EXÁMEN MORFOLÓGICO DEL EXPLANTE

En nuestra muestra la prevalencia de CHC es del 39,9% (109/273 pacientes). El dato coincide con lo estimado en distintos artículos descriptivos epidemiológicos, que consideran la prevalencia de CHC en hígados cirróticos de un 30-40%.^{27,100}

Para establecer una comparación de prevalencia con otros estudios debemos considerar sólo las series que comparan las pruebas de imagen con la totalidad del hígado explantado. Hay muchos trabajos de evaluación de la imagen que toman como patrón oro la biopsia, la resección parcial o el

seguimiento. En ellas, al no estudiarse la totalidad del hígado, la prevalencia va a estar subestimada.

Aún así, la prevalencia es muy variable en los distintos estudios de correlación con el hígado explantado y varía entre el 21,2% y el 54,5%. ^{3, 96, 97,98}

Los propios investigadores aportan posibles explicaciones para estas diferencias:

1.- Los autores de algunos estudios publicados optan por excluir todas las lesiones menores de 1cm, de modo que no se considera la variante difusa o miliar de CHC, los pequeños nódulos satélites y las pequeñas metástasis intrahepáticas. ¹¹⁶

2.- En la mayoría de los estudios, el hígado explantado se secciona con cortes de entre 8 y 10mm, y aunque se haga una palpación de las secciones, pequeños nódulos pueden pasar desapercibidos. Algunos autores recomiendan secciones de 3mm. ^{116,117}

3.- Hay gran variabilidad inter-observador entre los patólogos al considerar si un nódulo es displásico de alto grado o hepatocarcinoma bien diferenciado, ya sea por experiencia o por criterio profesional. ¹¹²

Al hablar de la prevalencia de CHC en las series de trasplantes debemos además considerar las diferencias que supuso la introducción del sistema MELD, en el que la UNOS aplica un sistema de prioridad para los pacientes con CHC estadio T2. Esto ha dado como resultado más trasplantes para los pacientes con CHC con tiempos de espera más cortos y una mayor probabilidad de sobrevivir hasta el trasplante. El sistema MELD se puso en práctica en febrero de 2002, y desde entonces se observa que la proporción

DISCUSIÓN

de pacientes trasplantados con carcinoma hepatocelular aumenta de forma considerable, del 12% al 32%. Bajo este sistema se indican 3,5 veces más trasplantes por CHC que cuando se compara con un período similar antes de implantar el sistema MELD.^{103, 118, 119}

En nuestra serie, de los pacientes con CHC, el 50,5% presenta nódulos múltiples. Otras series muestran también un alto porcentaje de multinodularidad que oscila entre el 52,6% y el 62,3%.^{3, 97} Es un hallazgo esperable, dado que el tratamiento de elección para muchos de los pacientes con nódulo único no es el trasplante.

El análisis morfológico del explante establece en nuestro trabajo un estadiaje similar al de otros estudios publicados, con una mayoría de los pacientes con CHC en estadio T2 y un pequeño porcentaje de pacientes que superan los criterios de Milán. Se expone el estadiaje de distintas series en la tabla 60.^{3, 97, 99} Las diferencias en el estadiaje de la serie de Freeman et al (2006)⁹⁹ se deben al diseño del estudio, que toma como muestra los pacientes cirróticos priorizados para el trasplante por sospecha de CHC. No obstante, el porcentaje relativo de los pacientes con CHC en los distintos estadios es similar a nuestra serie o a la de Luca et al (2010).⁹⁷

ESTADIO	Villacastín 2014	Luca 2010	Suárez 2006	Freeman 2006
T0	60,1	54,4	78,8	20,9
T1	5,5	5,6	4,8	8,2
T2	26,4	24	8,4	46,3
≥T3	8,1	16	8	24,6

TABLA 60: Estadiaje tumoral, expresado en porcentajes, en distintas series de la literatura.^{3, 97, 99}

Con respecto al tipo morfológico de cirrosis hallada en el estudio del explante, apenas hay series que describan este aspecto. Rode et al (2001)¹²⁰, en una serie corta de 43 pacientes, pero con una prevalencia de CHC similar a la nuestra, describen unos porcentajes del tipo morfológico de cirrosis muy distintos de los nuestros, siendo su distribución 37%, 34,8% y 28% para micronodular, macronodular y mixta respectivamente, en tanto que en nuestra serie es muy poco frecuente la cirrosis macronodular, apenas un 10%, siendo de más de un 40% para los otros dos tipos.

En nuestra muestra observamos que, para la mayoría de las etiologías, hay una distribución equitativa entre cirrosis micronodular y cirrosis mixta. Esto se debe a que la cirrosis mixta suele corresponder con una progresión de la cirrosis micronodular de modo que, a medida que avanza la cirrosis, los nódulos se hacen más grandes. La hepatopatía alcohólica generalmente produce una cirrosis micronodular.⁹

La hepatitis vírica crónica es la causa más común de cirrosis macronodular.⁹ En nuestra muestra las etiologías que han mostrado con más frecuencia este tipo morfológico han sido la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune y el VHB.

Hemos encontrado menor porcentaje de CHC en la cirrosis micronodular (31,4%) que en la cirrosis macronodular (46,4%) y que en la mixta (47,8%). La diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,036$). Como hemos mencionado la cirrosis macronodular corresponde habitualmente con una etiología vírica, lo que supone mayor prevalencia de CHC. En cuanto a la cirrosis mixta, podemos justificar la mayor prevalencia al considerar que

DISCUSIÓN

habitualmente corresponde con una cirrosis micronodular avanzada y que el tiempo de duración de la hepatopatía aumenta la prevalencia.

5.2 ANÁLISIS POR NÓDULOS TUMORALES

5.2.1 TAMAÑO

La media de tamaño de los CHC fue de 20,5 mm \pm 12,8 mm (rango 3-70 mm). Tanto el tamaño medio como el rango son similares a los de estudios semejantes, en los que el tamaño medio varía entre 17 y 24 mm y el rango entre 2 y 90 mm.^{3, 96, 97, 98, 111}

Al analizar por grupos de tamaño (Tabla 61), vemos que el porcentaje de tumores de pequeño tamaño, menores de un centímetro, es muy variable, y en algunos estudios no llega al 10%, frente a otros donde supone el 43%.^{3, 97, 98, 111} En los estudios comparados, la revisión macroscópica del hígado explantado se hace con cortes seriados transversales de entre 5 y 10 mm, según cada trabajo. Observamos que en los trabajos con cortes de mayor espesor hay menor proporción de tumores pequeños. Como ya hemos comentado, con los cortes seriados anchos, los tumores pequeños pueden pasar desapercibidos. Nuestro trabajo, con un porcentaje del 20,5%, se encuentra en un término medio de lo descrito en la literatura.

El mayor porcentaje de tumores está entre 1 y 3 cm en todos los trabajos, siendo también significativo el porcentaje de CHC entre 3 y 5 cm. Es el hallazgo esperado ya que son nódulos que aún se encuentran dentro de los

criterios de Milán y la serie está formada por pacientes que se seleccionaron de manera electiva para el trasplante.

El porcentaje de nódulos mayor de 5cm es pequeño en todos los trabajos, también en el nuestro. Los CHC por encima de este tamaño superan los criterios de Milán, y por tanto, suponen un fracaso en el estadiaje pre-trasplante.

	Villacastín 2014	Luca 2010	Ronzoni 2007	Suárez 2006	Bhattacharjya 2004	
Tamaño	≤ 10mm	20,5%	13,0%	43,2%	34,4%	8,7%
	11-20mm	33,5%	50,4%	30,2%	50,4%	32,6%
	21-30mm	19,3%	36,6%	26,6%		34,8%
	31-50mm	10,6%			11,5%	23,9%
	≥ 51mm	2,0%			3,8%	
Tamaño medio (mm)	20,5±12,8	20,9±11,9	17±13	22,4	24	
Rango (mm)	3-70		2-75		6-75	

TABLA 61: Tamaño de los CHC en los diferentes trabajos y porcentajes encontrados según su tamaño. ^{3, 97, 98, 111}

5.2.2 LOCALIZACIÓN

En nuestro trabajo la localización más habitual de los CHC ha sido el segmento VIII (26,1%) y la menos frecuente en el segmento I (1,4%). (Figura 20).

Sólo una pequeña proporción de CHC se encuentra en el segmento I, conocido también como lóbulo caudado. Hay varios trabajos extensos (con cerca de 400 pacientes) que describen la localización de los CHC y todos observan que sólo entre el 0,5% y el 1,5% de ellos se localizan en el lóbulo caudado. Los autores concluyen que el proceso de hepatocarcinogénesis

DISCUSIÓN

raramente ocurre en este segmento en comparación con otras zonas del hígado cirrótico.^{117, 121, 122}

A diferencia de otros segmentos, el lóbulo caudado es regado por múltiples ramas portales procedentes de las dos principales venas porta derecha e izquierda y se drena en la vena cava inferior por una vena hepática corta independientemente de la venas suprahepáticas mayores. Es tentador pensar que esta peculiar vascularización tiene un papel en la protección al desarrollo de CHC porque es el único factor conocido que distingue el lóbulo caudado de otros segmentos del hígado.¹¹⁷

Como se observa en la tabla 51, las pruebas de imagen detectaron con mayor porcentaje de éxito los nódulos localizados en los segmentos VI y VIII. No existen diferencias en el tamaño tumoral entre unos segmentos y otros. Atribuimos este resultado simplemente a una localización anatómica más favorable para el estudio en la imagen.

5.2.3 TRATAMIENTO PREVIO

En nuestra serie 71 CHC, (32,57%) fueron tratados entre el momento del diagnóstico por imagen y el trasplante, bien con radiofrecuencia, microondas o quimioembolización. El porcentaje es similar al de otras series recientes publicadas que oscila entre el 30% y el 34,8%.^{96, 114} Encontramos algún trabajo aislado con un porcentaje mucho mayor (61,6%), sin embargo se trata de una serie muy corta, por lo que es poco significativo.¹¹⁰ No obstante, es frecuente

que en el diseño de los trabajos se excluyan de la muestra los CHC que han sido tratados.^{113, 120,123,124.}

Nosotros observamos que los nódulos sometidos a tratamiento son de mayor tamaño que los que no lo han sido, con una diferencia estadísticamente significativa. ($p=0,005$). (Tabla 48). Atribuimos este hecho a que los nódulos de mayor tamaño se tratan antes del trasplante con el objetivo de que no se superen los criterios de Milán en el tiempo de espera del trasplante.

En nuestros resultados describimos que para los CHC no tratados, las pruebas de imagen subestiman el tamaño tumoral al comparar sus resultados con los del análisis morfológico del explante. (Tabla 52). Observan lo mismo otros autores con unos porcentajes altos (50-69%) de nódulos con diámetro subestimado según la técnica.¹¹¹ Sin embargo, en los CHC que han sido tratados en el intervalo de espera, no hay diferencia entre el tamaño estimado por las pruebas de imagen y el tamaño descrito en el examen morfológico. (Tabla 53). Se intuye que la diferencia de tamaño entre la imagen y la anatomía se debe al crecimiento tumoral que se produce en el tiempo de lista de espera para el trasplante. El tratamiento de los tumores en este tiempo reduce el crecimiento lo que hace que no existan diferencias entre ambas medidas de tamaño.

5.3 ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

Nos disponemos a discutir los datos de validez de las técnicas de imagen, tanto en un análisis paciente a paciente como nódulo a nódulo. Hay que tener en cuenta que, como hemos comentado, por la dificultad que supone hacer una correspondencia nódulo a nódulo entre la imagen y el explante, no hemos incluido en nuestra serie los nódulos observados en las pruebas de imagen y que no fueron sospechosos de CHC y que tampoco lo fueron en la histología, es decir, los nódulos que constituirían los verdaderos negativos en la tabla de contingencia. Por tanto, no disponemos de una descripción completa de los nódulos hepáticos y en el estudio de validez nódulo a nódulo, sólo podremos hablar de sensibilidad y de VPP. En la literatura revisada sucede lo mismo, y son muchos los autores que sólo hablan de sensibilidad y VPP en el análisis por nódulos.^{3, 96, 98, 115, 124, 125, 127, 128, 129,130}

No obstante, en los estudios prospectivos, los autores aplican distintas estrategias en el diseño del estudio para salvar esta dificultad. Algunos autores describen exhaustivamente el patrón de comportamiento en las técnicas de imagen que define CHC, y según lo cumpla o no, queda definido como nódulo CHC o nódulo no CHC.^{43, 104, 123, 131,132} Es habitual también que los autores establezcan una escala, usualmente del 1 al 4 que debe aplicar el radiólogo que examina los estudios: 1 benigno, 2 probablemente benigno, 3 probablemente maligno y 4 maligno. Se consideran CHC los nódulos 3 y 4. De este modo, los nódulos marcados como 1 y 2 que resultaron ser CHC

conforman los FN. Del mismo modo, los nódulos que en la escala se les aplicó 3 y 4 y no resultaron ser CHC conforman los FP. ^{113, 114, 133,134}

5.3.1 ECOGRAFÍA

5.3.1.1 SENSIBILIDAD

En nuestro trabajo, en el análisis por pacientes la sensibilidad de la ecografía es del 80,4%. En el análisis por nódulos es del 55,61%. La baja sensibilidad en el análisis por tumores está afectada por aquellos CHC \leq 20 mm, donde la sensibilidad de la ecografía es del 38,1%. Ascende al 85% para CHC $>$ 20 mm.

Son numerosos los trabajos encontrados en la literatura sobre la validez de las pruebas de imagen. No obstante, no son tantos los estudios que consideran como patrón de referencia el hígado explantado, ya que otros usan la biopsia, el seguimiento o la resección parcial. Debemos tener en cuenta que la falta de correlación con la totalidad del hígado produce una sobreestimación de la sensibilidad. ¹³⁵

Hacemos un repaso de los artículos revisados de correlación con el explante más relevantes:

Yu et al (2011)⁹⁶ realizan un estudio retrospectivo con más de 600 pacientes trasplantados. Describen para la ecografía una sensibilidad por paciente del 64% y por nódulo del 46%. Analizan la influencia del tamaño tumoral en la sensibilidad y observan que es del 21% para CHC menores de

DISCUSIÓN

2cm, del 62% para nódulos de entre 2 y 4 cm y del 85% para nódulos mayores de 4 cm.

Snowberger et al (2007) ¹⁰³ trabajaron en un extenso estudio de correlación con más de 2.000 pacientes trasplantados. Observan una sensibilidad por pacientes del 57,8%. En los pacientes con CHC \leq 20 mm la sensibilidad es del 34,9% y en aquellos con CHC $>$ 20 mm asciende al 69,2%. No aportan datos sobre la sensibilidad por nódulos.

Suárez et al (2006) ³ publican un estudio retrospectivo sobre población española. Tras revisar 250 pacientes trasplantados estiman una sensibilidad por pacientes del 73,6% y por nódulos del 40,4%. Analizan la influencia del tamaño tumoral en la sensibilidad de la técnica. Así es del 16,7% para CHC $<$ 1 cm, 47% para CHC 1-3 cm, 70,6% para CHC $>$ 3-5 cm y del 80% para CHC $>$ 5 cm.

Otras investigaciones que tienen como patrón oro el hígado explantado datan ya de años anteriores y Taouli et al (2006) ¹³⁵ publican una revisión de ellas. Describen una sensibilidad por paciente de entre el 29,6 y el 40% y por nódulo de entre el 21 y el 46,2%. Colli et al (2006) ³⁶ realizan un meta-análisis de los estudios de validez y, del grupo de estudios que usan como patrón de referencia el hígado explantado, calculan una sensibilidad por paciente del 48% (34-62%).

El resto de artículos recientes revisados no emplean como patrón oro la totalidad del hígado explantado, y debemos considerar que puede existir una sobrestimación de la sensibilidad. Así por ejemplo, Di Martino et al (2013) ¹³³ realizan un estudio prospectivo empleando como patrón oro la biopsia o el

seguimiento del nódulo. La sensibilidad por nódulos de la ecografía es del 71%. Para CHC < 1cm es de 22%, para CHC 1-2 cm del 70% y para CHC > 2 cm del 93%.

Singal et al (2009) ³⁸ publican un meta-análisis sobre la precisión del US como método de vigilancia en pacientes cirróticos. En el análisis incluyen artículos con diferentes patrones de referencia por lo que la sensibilidad estará probablemente sobreestimada. Lo interesante del trabajo es que refiere datos de sensibilidad global del US del 94%, y especifica una sensibilidad del 63% para el estadio temprano de CHC, esto es, para la detección de CHC dentro de los criterios de Milán.

Otros trabajos aportan datos sobre otros factores, además del tamaño, que pueden influir en la sensibilidad de detección de la ecografía. Los autores evalúan la localización del nódulo, el volumen hepático y la heterogeneidad del parénquima. Concluyen que, además del tamaño, la heterogeneidad del parénquima es un factor que afecta la sensibilidad, de modo que en pacientes con cirrosis más avanzadas es más complicado el despistaje de CHC con ecografía. La distancia al diafragma es otro factor que afecta a la sensibilidad, siendo más difícil detectar aquellos CHC más próximos al diafragma. ^{128,136}

Los datos de estos artículos quedan resumidos en la tabla 62.

DISCUSIÓN

AUTOR	SENSIBILIDAD US (%)		
	PACIENTES	NÓDULOS	VARIACION TAMAÑO
VILLACASTIN 2014	80,4	55,6	38-65
YU 2011	64	46	21-84
SNOWBERGER 2007	57,8		
SUÁREZ 2006	73,6	40,4	16,7-80
TAOULI 2006	29,6-40	21-46,2	
COLLI 2006	48 (34-62)		
DI MARTINO 2013		71	22-93
SINGAL 2009	94 (63 Milán)		

TABLA 62: Sensibilidad de la ecografía aportada por la literatura. ^{3, 36, 38, 96, 103, 133,135}

Al comparar los resultados de nuestro trabajo con la literatura observamos una sensibilidad discretamente mejor tanto en el análisis por pacientes como por nódulos. La sensibilidad por pacientes es más alta que por nódulos en todos los trabajos, dato que no sorprende dado que la presencia de multinodularidad es mayor del 50%, como ya hemos comentado previamente. De este modo, aunque no se detecte la totalidad de las lesiones, el paciente queda catalogado como enfermo. En nuestro trabajo y en toda la literatura revisada, el tamaño del CHC es un factor que afecta de forma determinante a la sensibilidad de la prueba. La detección es baja para nódulos menores de 2 cm.

5.3.1.2 ESPECIFICIDAD

Nuestro trabajo describe en el análisis por pacientes una especificidad para la ecografía del 96,3%.

Se observan altos valores de especificidad en la literatura publicada; entre el 94% y el 98% según los autores. ^{36, 38, 96, 124, 128,135.}

Por tanto, nuestros datos son concordantes con los de la literatura, así que concluimos que la ecografía es una prueba con alta especificidad para la detección de CHC en pacientes cirróticos.

5.3.1.3 OTROS INDICADORES DE VALIDEZ

En el análisis por pacientes obtenemos un VPP del 93,5% y un VPN del 88,2%. En el análisis por nódulos el VPP es del 85%. Al igual que la sensibilidad, éste valor varía marcadamente con el tamaño tumoral, así el VPP para CHC \leq 2cm es de 73,9% y asciende al 95,8% para CHC $>$ 2 cm.

Es menos habitual en la literatura revisada encontrar la descripción de estos parámetros. En el análisis por pacientes está descrito un VPP del 94% y un VPN del 68%.¹²⁸ Otros trabajos estiman un VPP por nódulos del 71%-89%. Al valorarlo según el diámetro tumoral describen cifras del 82% para CHC $<$ 2 cm y del 91% para CHC \geq 2 cm.^{96,133} Nuestros datos son acordes a los publicados, aunque en nuestra serie el VPN es más alto.

Hemos estimado, en el análisis por pacientes, una RV+ para la ecografía de 21,8, y una RV- de 0,2 datos superiores a los estimado en el meta-análisis de Colli et al (2006)³⁶, que son RV+ 8,2 (5,3-12,7) y RV- 0,6 (0,5-0,7). En nuestro estudio, la ecografía se conforma como una buena prueba diagnóstica ya que tiene una RV+ alta y una RV- razonablemente baja.

La eficiencia de la ecografía en nuestro trabajo es del 90% en la estimación por pacientes. En la literatura revisada Di Martino et al (2013)¹³³ hablan de una eficiencia de entre el 60 y el 72% en un análisis por nódulos, bien es verdad que el diseño del estudio dista bastante del nuestro al ser

DISCUSIÓN

prospectivo, incluir todo tipo de nódulos y no existir confirmación histológica con el hígado explantado. Liu et al (2003)¹²⁸, con un diseño similar al nuestro aportan una eficiencia del 76%, marcadamente inferior a la nuestra, dato que deriva de peores resultados en su trabajo en sensibilidad y VPN.

5.3.2 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

5.3.2.1 SENSIBILIDAD

En nuestra serie, en el análisis por pacientes la sensibilidad de la TC es del 81,1%. En el análisis por tumores es del 52,4%. Al igual que sucede con la ecografía, la baja sensibilidad en el análisis por tumores está afectada por aquellos CHC \leq 2 cm, donde la sensibilidad se reduce al 34,2%. Y aumenta al 83,8% para CHC $>$ 2 cm.

Resumimos en la tabla 63 las cifras de sensibilidad aportadas por los diferentes trabajos.

AUTOR	SENSIBILIDAD TC (%)		
	PACIENTES	NÓDULOS	VARIACION TAMAÑO
VILLACASTIN 2014	81,1	52,4	34,2-83,8
YU 2011	76	65	40-100
SNOWBERGER 2007	68,9		
SUÁREZ 2006	70,2	50	25-100
LUCA 2010		89	78-98
RONZONI 2007	77	64	47-89
ADDLEY 2011		65-78	48-96
HIRAKAWA 2011		46,8	10-93
BOLOG 2011	75	55	
COLLI 2006	68 (55-80)		

TABLA 63: Sensibilidad de la TC aportada por la literatura ^{3, 36, 90, 96, 97, 98, 103, 113,114}

La sensibilidad según el tamaño es muy variable según las diferentes publicaciones ya que los autores han establecido grupos basados en el diámetro tumoral muy distintos entre unas series y otras. Si revisamos únicamente aquellos trabajos que establecen, al igual que nosotros, el límite en 20 mm, la sensibilidad descrita para CHC \leq 2 cm varía entre 40%-59,1% y para CHC $>$ 2 cm entre 72,5%-96%.

Otros artículos revisados no emplean como patrón de referencia el hígado explantado, por lo que, como ya hemos comentado, pueden sobreestimar las cifras de sensibilidad. Aportan una sensibilidad por pacientes del 83,9% y por nódulos del 71%, siendo del 52,9% para aquellos tumores menores de 2 cm.^{123, 125, 132,133}

La literatura aporta datos sobre otros factores, además del tamaño, que pueden influir en la sensibilidad de detección del TC. Uno de los factores que debe considerarse es el protocolo de adquisición del TC, la colimación en el corte y el índice de reconstrucción. Con los TCMD modernos los cortes son mucho más finos por lo que parece que deberían ser más sensibles en la detección de CHC de pequeño tamaño. Sin embargo, no parece que exista una mejoría en la sensibilidad entre los TCMD modernos de 16 y 64 detectores en comparación con la generación anterior de escáneres helicoidales.^{97, 98, 113 137, 138} Únicamente hay un trabajo que observa diferencias de sensibilidad entre las dos generaciones y parece existir una leve mejora en los nódulos de entre 2 y 4cm, del 76% al 85%. Para demostrar las características dinámicas típicas de hipercaptación arterial y lavado en fase portal, la ventaja del TCMD es el beneficio en términos de resolución temporal, por su velocidad de adquisición,

DISCUSIÓN

más que por su resolución espacial. El trabajo no detecta diferencias para los nódulos más grandes, puesto que ambas generaciones de TC tienen buena sensibilidad en ellos. Tampoco hay ventajas en los nódulos menores de 2 cm, estos tumores están mejor diferenciados por lo que son prácticamente isoatenuantes con el parénquima hepático y la nueva generación de TCMD tampoco es capaz de mejorar la sensibilidad.⁹⁶

Hay autores que proponen que, en un hígado cirrótico, hay otros patrones de captación que deben considerarse sospechosos de CHC y someterse a biopsia:

- Los nódulos hipervasculares en fase arterial sin lavado en fase portal >10 mm. La mayoría de las lesiones con este patrón de captación, menores de 2 cm, corresponden con shunt arterio-portales, pero hasta un 20-30% corresponden con CHC.^{97, 135}

- Los nódulos hipovasculares >20 mm, puesto que entre un 27 y un 34% de los CHC de pequeño tamaño son hipovasculares.^{90, 97, 139}

Otro factor que parece influir en la sensibilidad del TC es el estado del hígado, de modo que, cuando la cirrosis es avanzada la sensibilidad de la TC, al igual que sucedía con el US, es menor que en hígados mejor preservados.¹²⁹

Las conclusiones al comparar nuestros resultados con los de la literatura son similares a los de la ecografía. Nuestra sensibilidad es discretamente mejor tanto en el análisis por pacientes como por nódulos. La sensibilidad por pacientes es más alta que por nódulos en todos los trabajos y el tamaño del CHC es un factor que afecta de forma determinante a la sensibilidad de la prueba.

5.3.2.2 ESPECIFICIDAD

Nuestro trabajo describe en el análisis por pacientes una especificidad para la TC del 96,2%.

La literatura revisada observa también altos valores de especificidad para el TC en el análisis por pacientes. Con excepción de un trabajo que estima una especificidad del 75%,⁹⁸ en la mayoría está entre el 93 y el 96%.^{36, 96,129} Nuestros datos son consistentes con los de la literatura.

Otros artículos revisados aportan el dato de la especificidad por nódulos y, dada la variabilidad en el diseño del estudio para obtener este dato, los valores oscilan del 43% al 88%.^{90, 97, 113,133}

5.3.2.3 OTROS INDICADORES DE VALIDEZ

En el análisis por pacientes obtenemos un VPP del 92,8% y un VPN del 89,4%. En el análisis por nódulos el VPP es del 90,7% cifra que oscila con el diámetro tumoral del 83,3% en los CHC \leq 2 cm al 96,6% en los CHC $>$ 2 cm.

La literatura estima un VPP por pacientes del 78,7% y un VPN del 73,1%. En el análisis por nódulos se describe un VPP de entre el 84,7 y el 91% (con excepción de un trabajo con una cifra del 66,9%⁹⁸). El VPP para CHC $<$ 2 cm está entre el 60% y el 74% y para CHC $>$ 2 cm entre el 92% y el 97%.^{96,}

^{97, 98, 114,133} Con respecto a los valores predictivos, lo más comentado en la literatura es el VPP por nódulos. Nuestro dato es consistente con la literatura que lo sitúa entre el 85 y el 90% aproximadamente.

Obtuvimos en el análisis por pacientes una RV+ para la TC de 21,3 y una RV- de 0,2 datos superiores a los estimado en el meta-análisis de Colli et

DISCUSIÓN

al (2006) ³⁶, que son RV+ 6 (3-12) y RV- 0,4 (0,3-0,6). Nuestro trabajo muestra un dato más parecido al del estudio de Luca et al (2010) ⁹⁷ que observan una RV+ de 18,66. En nuestro estudio, al igual que para la ecografía, la TC se comporta como una buena prueba diagnóstica ya que tiene una RV+ alta y una RV- razonablemente baja.

La eficiencia de la TC en nuestro trabajo es del 90,5% en la estimación por pacientes. En la literatura revisada los valores son menores, entre el 74 y el 83%, pero se trata de una valoración por nódulos. ^{98,133} Según algunos trabajos la eficiencia mejora con los años de experiencia del radiólogo al mejorar tanto la sensibilidad como la especificidad. ¹¹³

5.3.3 RESONANCIA MAGNÉTICA

5.3.3.1 SENSIBILIDAD

En nuestro trabajo, en el análisis por pacientes la sensibilidad de la RM es del 90,5%. En el análisis por tumores es del 65,9%. La sensibilidad en el análisis por tumores varía del 50,9% en los CHC \leq 2 cm al 92,31% en los CHC $>$ 2 cm.

Resumimos en la tabla 64 las cifras de sensibilidad aportadas por aquellos artículos que emplean como patrón oro la revisión del hígado explantado. Podemos observar que nuestros datos son concordantes con la literatura revisada. ^{3, 36, 90, 96, 103, 114,135}

AUTOR	SENSIBILIDAD RM (%)		
	PACIENTES	NÓDULOS	VARIACION TAMAÑO
VILLACASTIN 2014	90,5	65,9	50,9-92,3
YU 2011	85	72	47-96
SNOWBERGER 2007	77,7		
SUÁREZ 2006	87,5	60	42,9-100
HIRAKAWA 2011		62,2	28-96
BOLOG 2011	70	60	
TAOULI 2006	70	60	
COLLI 2006	81 (70-91)		

TABLA 64: Sensibilidad de la RM aportada por la literatura. ^{3, 36, 90, 96, 103, 114, 135}

La sensibilidad de estos trabajos descrita para $CHC \leq 2$ cm varía entre 47%-63,1% y para $CHC > 2$ cm entre 84,4%-96%. ^{96, 103, 114}

Otros artículos revisados no emplean como patrón oro el hígado explantado y, como ya hemos comentado, pueden sobreestimar la sensibilidad de la técnica. Estiman una sensibilidad por nódulos del 71-83,4%. ^{123, 132, 133}

5.3.3.2 ESPECIFICIDAD

Nuestro estudio obtiene en el análisis por pacientes una especificidad para la RM del 82,1%.

Los artículos revisados describen también altos valores de especificidad para la RM en el análisis por pacientes, de entre el 77% y el 96%. ^{36, 90, 96} Otros trabajos revisados aportan el dato de la especificidad por nódulos y está entre el 87% y el 95%. ^{132, 133}

Nuestra estimación de la especificidad está dentro del rango de los valores descritos en la literatura.

DISCUSIÓN

5.3.3.3 OTROS INDICADORES DE VALIDEZ

En el análisis por pacientes observamos un VPP del 93,8% y un VPN del 74,2%. En el análisis por nódulos el VPP es del 84,9% cifra que varía con el diámetro tumoral entre el 77,3% en los CHC \leq 2 cm y el 93,8% en los CHC $>$ 2 cm.

La literatura estima el VPP por nódulos de entre el 81,8% y el 91%, variando del 77% para CHC $<$ 2cm al 93% para CHC \geq 2 cm. El VPN descrito por nódulos es del 63%.^{96,114,133} Nuestros datos son similares a las descripciones de la literatura.

Hemos observado, en el análisis por pacientes para la RM, una RV+ 5,1 y una RV- 0,12. Los datos son discretamente mejores que los descritos en el meta-análisis de Colli et al (2006)³⁶, que son RV+ 3,9 (2-7) y RV- 0,3 (0,2-0,5).

La eficiencia por pacientes de la RM observada en nuestro estudio es 88,4%. En la literatura se describe una eficiencia por nódulos de entre el 71 y el 87%.¹³³

5.3.3.4 COMENTARIOS EN RELACIÓN CON NUEVOS AVANCES EN RM

Distintos artículos revisados hablan de la especial relevancia de la RM en los nódulos entre 1 y 2 cm. No parecen existir diferencias significativas entre TC y RM en la sensibilidad global, sin embargo la RM parece ser superior para CHC $<$ 2 cm.¹¹⁴ Como ya hemos comentado anteriormente, hay dos problemas con estos CHC, uno es que entre el 27-34% son hipovasculares⁹⁰ y el otro es que, en los nódulos pequeños hay un considerable número de FP, muchos de ellos producidos por los shunt arterio-venosos.¹³⁵

Las mejoras en la adquisición y procesado de los últimos años convierten a la RM en una técnica especialmente eficaz en la caracterización de los tumores de este tamaño, aunque en nuestro trabajo no se ha valorado. Al introducir mejoras en la técnica de gradiente y post-procesado se obtiene un aumento de la sensibilidad del 70,2% al 83,2%. Este dato es especialmente significativo para los nódulos ≤ 2 cm donde la mejora de sensibilidad pasa del 40 al 73,3% ($p=0,01$).¹⁰³

Además para mejorar el diagnóstico de los nódulos pequeños juega ahora un papel relevante añadir al estudio de RM otros contrastes. Los contrastes de óxido de hierro superparamagnético (SPIO) han mostrado mejorar la validez de la RM,^{88,89,123,132} pero son contrastes en desuso ya que para su administración requieren una infusión lenta que dura entre 30 y 60 minutos y las imágenes no se adquieren hasta pasadas entre 1 y 4 horas de su inyección. Enlentecen mucho el estudio y no están disponibles en muchos países.

El gadoxetato de dimeglumina (Gd-EOB-DTPA) y el gadobenato de dimeglumina (Gd-BOPTA) que son dos agentes de contraste hepatoespecíficos han demostrado también mejora de los resultados de la RM a este respecto. Su administración es en bolo y las imágenes se adquieren a los 10-20 minutos. Tienen amplia disponibilidad por lo que actualmente han desbancado a los contrastes SPIO.

Di Martino et al (2013)¹³³ confirman en su trabajo que las imágenes de RM de fase hepatobiliar permiten mejorar la precisión diagnóstica para la detección de CHC, debido principalmente a que reduce el número de falsos

DISCUSIÓN

positivos. Los resultados de su trabajo muestran una sensibilidad pobre para nódulos menores de 1 cm con las técnicas convencionales. La RM con fase hepatobiliar fue el mejor método para la identificación, aunque el rendimiento diagnóstico global (eficiencia 62%, sensibilidad 59%, especificidad 78%) es un poco más pobre que para las lesiones de mayor tamaño. La sensibilidad de las técnicas convencionales es también relativamente pobre para los CHC entre 1 y 2 cm de tamaño. Sin embargo, la RM con la disponibilidad adicional de imágenes de fase hepatobiliar mostró resultados muy prometedores para la evaluación de los nódulos de este tamaño (eficiencia 90%, sensibilidad 85% y especificidad 94%).

En nuestro estudio sólo los pacientes de los últimos años comienzan a tener su estudio de RM con fase hepatobiliar. El número era insuficiente para incluirlo como dato relevante en este trabajo, pero, actualmente es una práctica habitual en nuestro centro y podremos evaluar su eficacia en futuros trabajos.

5.3.4 TC POSTEMBOLIZACIÓN CON LIPIODOL

5.3.4.1 INDICADORES DE VALIDEZ

La TC postlipiodol es una técnica en desuso como método diagnóstico, dado que las otras técnicas convencionales tienen una alta eficiencia y no son invasivas. En nuestro centro la embolización con lipiodol junto con un agente quimioterápico (TACE) se emplea habitualmente como medida terapéutica. No obstante, el TC de control posterior no deja de ser una técnica que permite evaluar la extensión tumoral hepática. Los trabajos que encontramos en la

literatura son antiguos y se trata de series pequeñas de entre 21 y 40 pacientes.^{110, 111, 140,141} Exponemos en la tabla 65 los datos de validez de cada uno de estos trabajos. Sus resultados son similares a los de nuestro estudio.

AUTOR	PACIENTES					NÓDULOS	
	S	E	VPP	VPN	EFICIENCIA	S	VPP
VILLACASTIN 2014	92,8	62,5	95,5	50	89,6	61	85
RIZVI 2006	100	60	89	100	91		
BHATTCHARJYA 2004						67,4	78,9
TAOUREL 1995						53	
SPREAFICO 1997						58	

TABLA 65: Datos de validez de la TC postlipiodol en la literatura. (Expresado en porcentajes).^{110, 111, 140,141}

5.3.5 COMBINACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En la práctica clínica habitual las pruebas diagnósticas se realizan de manera lineal consecutiva de modo que, si una prueba no es concluyente se realiza otra. Lo habitual es que todos los pacientes tengan una ecografía hepática, dado que es el método de cribado de CHC. Posteriormente se realiza TC, puesto que es la prueba más disponible. La RM se realiza posteriormente si existen dudas sobre lesiones focales hepáticas. La arteriografía con lipiodol, como ya hemos comentado, se realiza en casos más seleccionados.

En la evaluación por pacientes, nos interesa conocer si el conjunto de las pruebas de imagen consigue una correcta detección de la presencia de CHC en cada paciente. La relevancia de la suma de pruebas de imagen es mayor para CHC pequeños, donde existe más incertidumbre diagnóstica en cada una de las pruebas. En nuestro trabajo consideramos que existe CHC

DISCUSIÓN

cuando una de las pruebas lo identifica y no es necesario que las pruebas coincidan en sus resultados. Exponemos en la tabla 66 los datos de validez de cada una de las pruebas de imagen y la suma de ellas, esta tabla es un resumen de los datos más relevantes de las tablas 42 y 43.

	ECO	TC	RM	LIPIO	ECO-TC	ECO-TC-RM	ECO-TC-RM-LIPIO
	MEDIDA	MEDIDA	MEDIDA	MEDIDA	MEDIDA	MEDIDA	MEDIDA
SENSIBILIDAD %	80,4	81,1	90,5	92,8	88,0	89,9	89,9
ESPECIFICIDAD %	96,3	96,2	82,1	62,5	95,7	93,9	93,3
VPP %	93,5	92,8	93,8	95,5	93,1	90,7	89,9
VPN %	88,2	89,4	74,2	50,0	92,3	93,3	93,3
RV +	21,8	21,3	5,1	2,5	20,5	14,7	13,32
RV -	0,20	0,20	0,12	0,12	0,13	0,11	0,11
EFICIENCIA %	90,0	90,5	88,4	89,6	92,6	92,3	91,9
INDICE YOUNDEN	0,77	0,77	0,73	0,55	0,84	0,84	0,83
ORD	107,89	108,61	43,72	21,48	162,86	136,31	123,11

TABLA 66: Datos de validez de cada prueba y de la suma de ellas

En esta misma tabla 66 se observa que al realizar las pruebas de manera secuencial, se obtiene una eficiencia óptima, alcanzando el 92,6% para la suma de ecografía y TC. La ventaja de añadir TC a la ecografía, que es la primera prueba, está en conseguir un aumento de la sensibilidad, sin pérdida de especificidad. Los datos apenas varían en nuestro estudio al añadir RM a la secuencia y no parecen existir ventajas diagnósticas al añadir el TC postlipiodol.

Forner et al (2008) ⁴² realizan un estudio en 89 pacientes para la detección de CHC \leq 2 cm. Evalúan por separado la sensibilidad y la especificidad de la RM y la ecografía con contraste (CEUS) y la suma de ellas. No las aplican de manera secuencial, sino de manera coincidente, es decir que,

para todos los casos realizan ambas pruebas y sólo consideran que existe CHC si ambas pruebas lo detectan. Observan que la suma de ambas técnicas elimina los FP y consigue una especificidad del 100%. No obstante, se produce un importante descenso de la sensibilidad. Pasa del 61,7% para la RM y el 51,7% para la CEUS al 33,3% al sumar ambas pruebas.

Trabajan también en esta línea Khalili et al (2011).¹³¹ Realizan un estudio para la detección de CHC de entre 1 y 2 cm en 84 pacientes. Utilizan CEUS, TC y RM. Analizan la validez de cada prueba de manera individual, y la suma de ellas de dos maneras distintas. Individualmente la sensibilidad de estas pruebas varía entre el 53 y el 62% y la especificidad entre el 91 y el 100%. Cuando consideran la suma de pruebas de manera coincidente (deben ser todas positivas para considerar que hay CHC), la especificidad se sitúa entre el 99 y el 100%, en tanto que la sensibilidad desciende al 29-41%. Si la suma de las pruebas se realiza de manera secuencial (un resultado positivo en una de las técnicas es suficiente para considerar CHC), la especificidad es algo menor pero razonablemente buena (91-99%) y se consigue una mejora de la sensibilidad (74-79%). En las conclusiones del trabajo se considera que una sola prueba tiene suficiente especificidad y no son necesarias dos para el diagnóstico de CHC. No obstante, en caso de realizar dos pruebas, es mejor hacerlo de forma secuencial ya que se mejora la cifra de sensibilidad sin un importante sacrificio de la especificidad. Estas conclusiones son concordantes con la revisión de la guía de la AASLD del año 2010, que también recomienda para los nódulos de entre 1 y 2cm el uso de una prueba o dos de manera secuencial, y no coincidente.⁴¹

5.3.6 ESTADIAJE TUMORAL

Las pruebas de imagen diagnostican y determinan el estadiaje del hepatocarcinoma, siendo así determinantes en la decisión del tratamiento de elección para cada paciente. Es uno de nuestros objetivos evaluar si este estadiaje tiene buena correlación con el estadiaje definitivo, el que se obtiene con el estudio morfológico del hígado explantado. Como podemos observar en la tabla 44, en nuestro trabajo 228 pacientes (83,4%) se estadiaron correctamente. En 30 pacientes (11,7%) se subestimó el estadio. 15 pacientes (5,5%) se estadiaron por encima de la realidad. La fiabilidad de estos datos es excelente con un coeficiente de correlación intraclase de 0,909 (IC 95%: 0,884-0928). Hay 8 pacientes en los que se decidió el trasplante a pesar de sospechar radiológicamente que superaban los criterios de Milán. La decisión se tomó en unos casos por existir discrepancia entre las distintas técnicas de imagen y en otros, por distintos motivos, se optó por ampliar los criterios y se realizó TACE previa al trasplante con intención de reducir el estadio. De estos 8 pacientes, 3 cumplieron los criterios de Milán en el examen morfológico.

Un total de 22 pacientes (8,1%) fue trasplantado superando los criterios de Milán. En 5 casos, ya era conocido por las pruebas de imagen pero, como acabamos de comentar, se decidió someterlos a trasplante por diferentes motivos. Los otros 17 pacientes (6,2%) representan un fracaso en el estadiaje pre-trasplante ya que no cumplían los criterios para ser incluidos en el programa de trasplante, como así observamos en el estudio morfológico del explante.

Onaca et al (2007),⁸ en su revisión del Registro Internacional de Tumores Hepáticos en el Trasplante de Hígado comentan que según se ha objetivado en diversos estudios histopatológicos, las imágenes en fase pre-TH subestiman el estadio en un 16% y lo sobreestiman en un 9%.

Suárez et al (2006)³ en su trabajo con ecografía, TC y RM observan una concordancia en el estadiaje del 63,6%, un subestadiaje del 15,9% y un sobreestadiaje del 20,5%. Un 8% de los pacientes fueron trasplantados superando los criterios de Milán.

Freeman et al (2006)⁹⁹ en su estudio comparan el estadiaje de los hígados explantados con el estadiaje de US, TC y RM y la combinación de estas pruebas. La concordancia es del 45,5% para la ecografía, del 46,8% para la TC y del 38,6% para la RM. El conjunto de las pruebas de imagen consigue un correcto estadiaje en el 48,9% de los pacientes, un subestadiaje del 20,7% y un sobreestadiaje del 30,4%. En su serie, compuesta por pacientes priorizados en la lista por presencia de CHC, hasta un 24,6% superaban los criterios de Milán.

En el trabajo de Ronzoni et al (2007)⁹⁸ se evalúa la TCMD en 88 pacientes. Determina que sólo con esta técnica se realizó un correcto estadiaje en el 66% de los pacientes, se sobreestimó en 17 (19%) y se subestimó en 22 (25%) de los 88 pacientes. Un 7% de los pacientes fueron trasplantados trasplantaron superando los criterios de Milán.

Burrel et al (2003)¹⁰⁴ en su trabajo con 50 pacientes observan un correcto estadiaje con RM del 59% y con TC del 58%. Estas pruebas

DISCUSIÓN

sobrestiman el estadio en un 10% la RM y en un 4% la TC. Valoran un estadio inferior al morfológico en un 31 y 38% respectivamente.

Por último, Snowberger et al (2007) ¹⁰³ observan que la concordancia entre las pruebas de imagen y el explante es más compleja en el contexto de un hígado multinodular. Así observa una concordancia en el número de tumores para US, TC y RM del 45,2%, 46% y 49% respectivamente. Si consideramos pacientes con tumor único, la concordancia es del 54%, 81,1% y 79,5% respectivamente. Pero cuando el paciente presenta varios focos de CHC, es más complicado obtener una buena concordancia en el número de CHC con el hígado explantado. Así se reduce al 30% para el US, 50% para el TC y 20% para la RM.

Quedan resumidos en la tabla 67 los datos aportados por estas publicaciones.

AUTOR	TÉCNICAS	CONCORDANCIA	SUBESTADIAJE	SOBREESTADIAJE
VILLACASTÍN 2014	US,TC,RM,LIPIO	83,4	11,7	5,5
ONACA 2007	US,TC RM	75	16	9
SUÁREZ 2006	US,TC RM	63,6	15,9	20,5
FREEMAN 2006	US	45,5	27,3	27,3
	TC	46,8	25,4	27,8
	RM	38,6	29,3	32,1
	US,TC,RM	48,9	20,7	30,4
RONZONI 2007	TC	66	25	17
BURREL 2003	TC	58	4	38
	RM	59	10	31

TABLA 67: Porcentajes de concordancia entre el estadiaje radiológico y el morfológico.

Estos datos muestran que el estadiaje en nuestro trabajo es muy acertado y la concordancia con el explante es superior a lo que muestran otros trabajos.

5.3.7 ANÁLISIS POR TUMORES DE FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS.

La tabla 45 confronta los CHC descritos por las pruebas de imagen y el resultado del explante. Así podemos analizar las cifras de VP, FP y FN de cada prueba y de la suma de todas ellas.

Observamos que la RM es la prueba con mejor porcentaje de detección de CHC (56,5%) (verdaderos positivos) y además es la que menor porcentaje de falsos negativos aporta 29,2%. No obstante, es la prueba que presenta más falsos positivos, un 10%.

Como podemos ver en la tabla 50, la mayor parte de los nódulos no identificados son menores de 2 cm. Sólo entre un 7,7 y un 16,2% (según la técnica) de los CHC mayores de 2cm no se diagnostican, mientras que estos datos son entre el 49,1 y el 65,8% de los menores de 2 cm. Inferimos una vez más que el tamaño tumoral influye en el correcto diagnóstico de la lesión.

La incidencia de falsos negativos es elevada, del 41% en el Registro Internacional de Tumores Hepáticos y dependerá tanto del tipo de exploración radiológica empleada como de la minuciosidad del patólogo en la sección de la pieza quirúrgica.³

DISCUSIÓN

Otros trabajos exponen sus resultados con distintas técnicas. Los FN del TC varían entre el 36-43%. Los FP entre el 16,6-31,7%. Para la TC postlipiodol se describe un porcentaje de FP del 22,5%.^{98,11,142}

Nuestra serie, en comparación con la literatura tiene un porcentaje aceptable de falsos negativos, en tanto que el porcentaje de falsos positivos es bajo.

Está descrito que más del 30% de los CHC no se detectan con las técnicas de imagen convencionales. La causa más común de FN es el pequeño tamaño de la lesión, de modo que la detección es muy pobre para CHC subcentimétricos. Otras causas de FN son la cirrosis avanzada con un hígado muy desestructurado, los CHC de naturaleza hipovascular, los CHC bien diferenciados y mala interpretación de CHC como vasos o pseudotumores.^{112,114, 128,129}

Por el contrario, las causas más comunes de falsos positivos son shunt arterio-portales no tumorales, nódulos displásicos hipervasculares y fibrosis. Como es esperable, la mayoría de los falsos positivos corresponden con lesiones subcentimétricas que sólo se objetivan al realizarse en la fase arterial en los estudios de TC y RM. Según varios estudios, la mayoría de estos nódulos que realzan en fase arterial, pero que no se ven en las secuencias de RM ponderadas en T2, ni en las fases portal y/o de equilibrio, no son neoplásicas.^{143,144} Por eso la AASLD en su actualización del 2010 establece que los criterios de diagnóstico no invasivo del CHC están basados en la detección de un patrón vascular característico, definido por un realce

homogéneo de contraste en fase arterial que debe estar seguido por un lavado del contraste en fase venosa portal o retardada.^{41,145}

Ouedraogo et al (2011)¹⁴⁶ exponen que, el lavado en fase portal es un dato importante en la sospecha de transformación tumoral del nódulo y que la hiperintensidad en secuencias T2 aumenta la sensibilidad del 70,3% al 77,7%, es especialmente importante en nódulos menores de 2 cm donde aumenta del 67,6% al 79% sin afectar a la especificidad. Lo propone como un nuevo criterio que debería añadir la AASLD.

Además los autores proponen la RM de doble contraste con ácido gadoxético para mejorar la detección de los verdaderos CHC. Los shunt arterioportales no son hipointensos en la resonancia con ácido gadoxético, lo que puede ayudar a distinguirlos de los pequeños CHC y disminuir la tasa de falsos positivos.¹³⁴

En resumen podemos decir que las técnicas de imagen que hemos evaluado se comportan como una buena estrategia para el diagnóstico pre-trasplante de CHC, la combinación secuencial de las distintas técnicas consigue unos índices de validez adecuados en la detección del tumor con unas cifras aceptables de FN y FP. El estadiaje de los pacientes, necesario para decidir el abordaje terapéutico es apropiado. No obstante, las cifras de sub y sobre estadiaje invitan a seguir buscando nuevos avances tecnológicos que permitan mejorar la precisión diagnóstica.

DISCUSIÓN

6. CONCLUSIONES

1.- En nuestra muestra de pacientes sometidos a trasplante hepático la media de edad es de 55 años, con una amplia mayoría de varones y las etiologías más frecuentes de enfermedad hepática son el abuso de alcohol y el virus de la hepatitis C. El alcoholismo en nuestra serie es mucho mayor que en las descripciones de otros trabajos.

2.- Observamos que el desarrollo de carcinoma hepatocelular aumenta con la edad, es más frecuente en varones y en los pacientes con VHB, VHC y pacientes con estos virus que además consumen alcohol. No obstante, a diferencia de lo que describe la literatura, la concomitancia de ambas etiologías (virus y alcohol) no aumenta la incidencia.

3.- El tamaño de los nódulos (mayor o menor de 2 cm) influye en el rendimiento diagnóstico de todas las pruebas de imagen. La mayor parte de los nódulos no identificados por las técnicas de imagen fueron menores de 2 cm en el explante, entre un 49,1% y un 65,8% según la técnica, mientras que sólo pasaron desapercibidos entre el 7,7% y el 16,2% de los hepatocarcinomas mayores de 2cm.

CONCLUSIONES

4.- Los estudios de imagen se han realizado en los 3 meses y medio previos al trasplante. No existe más demora entre ambos acontecimientos para tratar de evitar diferencias de tamaño entre el obtenido mediante las técnicas de imagen y el del explante, hecho en el que insisten otros autores. Los tratamientos pre-trasplante reducen esta diferencia.

5.- La prueba de cribado de carcinoma hepatocelular es la ecografía pero es una técnica de imagen relativamente poco sensible para la detección del carcinoma hepatocelular (80,4%), especialmente para lesiones de pequeño tamaño y no debe usarse como única modalidad diagnóstica. Las técnicas que han demostrado mayor sensibilidad son la RM y la TC postembolización con lipiodol (90,5% y 92,8% respectivamente). Las más específicas han sido la ecografía y la TC (96,3% y 96,2%).

6.- Las diferentes pruebas evaluadas han demostrado una eficiencia diagnóstica en la detección de carcinoma hepatocelular entre el 89,6 y el 90,5%. La RM es la prueba con mejor porcentaje de detección de hepatocarcinoma y además con el menor porcentaje de falsos negativos. No obstante, es la prueba que produce más falsos positivos por lo que detectamos menor especificidad (82,1%) que con otras técnicas.

7.- La combinación de las pruebas de imagen realizada de manera secuencial mejora la sensibilidad en la detección del carcinoma hepatocelular con escasa disminución de la especificidad. Hemos detectado este cambio al añadir la TC a la ecografía.

8.- En nuestro estudio la indicación de trasplante hepático por carcinoma hepatocelular se estableció en un 37,1% y la prevalencia real en el explante fue del 39,9%, nuestros resultados son superiores a los de otros autores.

9.- Las pruebas de imagen diagnostican y establecen el estadiaje del hepatocarcinoma, siendo así determinantes en la decisión del tratamiento de elección para cada paciente. En nuestro trabajo obtenemos un correcto estadiaje en el 83,4% de los pacientes, un subestadiaje del 11,7% y un sobreestadiaje del 5,5%. Estos datos muestran que nuestros resultados son aceptables y que la concordancia con el explante es superior a la que muestran otros trabajos, por lo que nuestro método parece adecuado para la indicación del trasplante u otras modalidades terapéuticas en los pacientes cirróticos.

CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. Bull World Health Organ 1977; 55:521-540.
- 2.- Bruguera M, Rodés J. Cirrosis hepática compensada. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. 2ª ed. En: Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L (eds.) (Asociación Española para el Estudio del Hígado). Madrid: ELBA SA; 2001:99-104.
- 3.- Suárez MA, Leiva MC, Santoyo J, Fernández JL, Pérez JA, Sánchez B, et al. Detección de lesiones neoplásicas en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático. Cir Esp. 2006; 80:157-161.
- 4.- Starzl TE, Putnam CW. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia: WB Saunders; 1969. p. 350-373.
- 5.- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996; 334: 693-699.
- 6.- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bachetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology. 2001;33:1394-1403.
- 7.- Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. Liver Transpl. 2004; 10:911-918.
- 8.- Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the international registry of hepatic tumors in liver transplantation. Liver Transpl. 2007;13:391-399.
- 9.- Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. Med Clin North Am. 2009; 93:787-799.

BIBLIOGRAFÍA

- 10.- Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepat.* 2011; 18 (1):1-16.
- 11.- García-Buey L, González F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática. *Medicine.* 2012; 11 (11):625-633.
- 12.- D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006; 44:217-231.
- 13.- Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:308-313.
- 14.- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1-85.
- 15.- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni ME, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
- 16.- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464-470.
- 17.- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003; 124:91-96.
- 18.- Kim HJ, Lee HW .Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19(2):105-115
- 19.- International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22; 983–993.
- 20.- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen E, Scheuer PJ, Sobin LH. *Bulletin of the World Health Organization* 1977, 55 (4): 521-540.
- 21.- Theise ND. Macroregenerative (dysplastic) nodule and hepatocarcinogenesis: theoretical and clinical considerations. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 360-371
- 22.- Wu W, Chen MH, Sun M, Yan K, Yang W, Li JY. Contrast-enhanced ultrasound of hepatocarcinogenesis in liver cirrhosis. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(17):3104-3109.
- 23.- Matsui O, Kadoy M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakamura Y et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers. *Radiology* 1991; 178: 493-497.

- 24.- Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24:899-919.
- 25.- Velázquez RF, Rodríguez M, Navascues CA, Linares A, Pérez R, Sotorríos NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37(3):520-527.
- 26.- Capocaccia R, Sant M, Berrino F, Simonetti A, Santi V, Trevisani F, EURO CARE Working Group. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8):1661-1670.
- 27.- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterol.* 2004; 127: 35-50.
- 28.- Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF et al. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56(4):908-943
- 29.- Varela M, Reig M, Mata M. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en España. Análisis de 705 casos en 62 centros. *Med Clin(Barc)*.2010;134(13):569–576
- 30.- Bilbao Aguirre I, Lázaro Fernández JL, Castells Fuste L, Charco Torras R. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. www.jano.es | julio-agosto 2010 (Último acceso 03/10/2014).
- 31.- Murray KF, Carithers RI Jr. AASLD Practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1-26.
- 32.- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers v. 2.2010, www.nccn.org (Último acceso 03/10/2014).
- 33.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005; 42:1208-1236.
- 34.- Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, Ruelas Villavicencio A, Flores-Estrada D, Hernández-Pedro N: The progressive elevation of alpha-fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer* 2007, 7:28.
- 35.- Gervain J: Symptoms of hepatocellular carcinoma. Laboratory tests used for its diagnosis and screening. *Orv Hetil* 2010, 151:1415–1417.

BIBLIOGRAFÍA

- 36.- Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alphafetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:513-523.
- 37.- 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; 34:570-575.
- 38.- Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.
- 39.- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol.* 2001; 35:421-430.
- 40.-Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Conferencia de Consenso. *Med Clin (Barc).* 2009; 132:272-287
- 41.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53:1020–1022
- 42.- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé 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; 47:97–104.
- 43.- Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59:638–644.
- 44.- Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, Bruix J. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 50: 791-798.
- 45.- Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993; 67:773-775.
- 46.- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918-928.

- 47.- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators .Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31:840-845.
- 48.- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999 ; 19:329-338.
- 49.- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:698–711.
- 50.- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907–1917.
- 51.- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359(4):378–390.
- 52.- Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37:212-220.
- 53.- Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011; 17:S44–S57.
- 54.- Pichlmayr R. Is there a place for liver grafting for malignancy? *Transplant Proc.* 1988;20 Suppl 1:478-482.
- 55.- Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery.* 1991; 110:726-735.
- 56.- Freeman Jr RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8:851–858.
- 57.- Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13:e11–e22.
- 58.-Yao FY, Xiao L, Bassa NM, Kerlanc R, Ascherb NL, Robertsb JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant.* 2007; 7:2587-2596.

BIBLIOGRAFÍA

- 59.- Vibert E, Azuolay 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; 10:127–137.
- 60.- Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010; 16:262–278.
- 61.- Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1130–1137.
- 62.- Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006; 12: 665–673.
- 63.- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10:35–43.
- 64.- Raj A, McCall J, Gane E. Validation of the “Metroticket” predictor in a cohort of patients transplanted for predominantly HBV-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011; 55:1063–1068.
- 65.- Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern 3rd TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48:819–827.
- 66.- Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008; 8:2547–2557.
- 67.- Browns Jr RS. Liver donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 134:1802-1813.
- 68.- Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33:1073–1079.
- 69.- Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52:762–773.
- 70.- Lencioni R , Crocetti L. Local-Regional Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* 2012; 262 (1): 43-58.

- 71.- Shen A, Zhang H, Tang C, Chen Y, Wang Y, Zhang C, Wu Z. A systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up 3cm. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 (5):793-800.
- 72.- Genco C, Cabibbo G, Maida M, Brancatelli G, Galia M, Alessi N, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(4):469–479.
- 73.- Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243:321–328.
- 74.- Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for CHC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252:903-912.
- 75.- Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status enhances the selection of treatment for patients with hepatocellular carcinoma within the Milan Criteria. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (6): 2035-2042.
- 76.- Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma \leq 3cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol* 2013; 59 (1):89-97
- 77.- Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al . Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy .*Radiology* 2002; 223(2): 331-337 .
- 78.- Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41–52.
- 79.- Park J-W, Amarapurkar D, Chao Y, Chen P-J, Geschwind J-FH, Goh KL, et al. Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC). *Liver Int*. 2013;33(3):327–337.
- 80.- Ghanaati H, Alavian SM, Jafarian A, Ebrahimi Daryani N, Nassiri-Toosi M, Jalali AH, et al. Imaging and Imaging-Guided Interventions in the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma (CHC)-Review of Evidence. *Iran J Radiol*. 2012; 9 (4): 167-177.

BIBLIOGRAFÍA

- 81.- Lu Z, Wen F, Guo Q, Liang H, Mao X, Sun H. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 ; 25(2):187-194
- 82.- Yan S, Xu D, Sun B. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013; 58(7):2107-2113
- 83.- Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Transarterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation versus TACE and PRFA monotherapy in the treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(4):653-659.
- 84.- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:25-34.
- 85.- Wang Z, Wu XL, Zeng WZ, Xu GS, Xu H, Weng M, Hou JN, Jiang MD. Meta-analysis of the Efficacy of Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(2):691-694.
- 86.- Nicolau C, Fontanilla T, Del Cura JL, Cruz F, Ripollés T, Baudet B, et al. Utilidad de la ecografía con contraste en la práctica clínica diaria. Estudio multicéntrico español CEUS. *Radiología* 2010; 52 (2):144-152.
- 87.- Lee J, Sagel S, Stanley R, Heiken J. *Body TC con correlación MR.* Madrid: Marban Libros S.L; 2007.
- 88.- Ayyappan A, Jhaveri K. CT and MRI of hepatocellular carcinoma: an update. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10 (2): 507-519.
- 89.- Henedige T, Venkatesh SK. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. *Cancer Imaging* 2012; 12(3): 530-547.
- 90.- Bolog N, Andreisek G, Oancea I, Mangrau A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20 (2):181-189.
- 91.- Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography. Radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 2009; 252 (2): 605-614.
- 92.- Rumack, Wilson, Charboneau. *Diagnóstico por Ecografía* Madrid: Marban Libros S.L; 2007.

- 93.- Couinaud C. Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957.
- 94.- Colina F, Ibarrola F. Protocolo y guía para el diagnóstico histológico de hepatocarcinoma. Rev Esp Patol 2001; 34:265-275.
- 95.- Declaración STARD <http://www.stard-statement.org/> (Último acceso 03/10/2014).
- 96.- Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 2:161–167.
- 97.- Luca A, Caruso S, Milazzo M, Mamone G, Marrone G, Miraglia R, et al. Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. Eur Radiol 2010;20(4):898–907.
- 98.- Ronzoni A, Artioli D, Scardina R, Battistig L, Minola E, Sironi S, et al. Role of MDCT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation. AJR Am J Roentgenol 2007; 189(4):792–798.
- 99.- Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, Nguyen K, Schore A, Harper A, et al. Optimizing Staging for Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation: A Retrospective Analysis of the UNOS / OPTN Database. 2006; 1504–1511.
- 100.- Fares N, Péron J. Sont diagnostiqués au cours d' un programme de surveillance épidémiologie , histoire naturelle , et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire. Rev Prat 2013; 63(2):216–222.
- 101.- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. Semin Liver Dis 2005;25(2):143–154.
- 102.- Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria 2012. Sociedad Española de Trasplante Hepático. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx> (Último acceso 01/10/2014).
- 103.- Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, Peattie J, Goldstein R, Klintmalm GB, et al. Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(9):1187–1194.
- 104.- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. Hepatology 2003; 38(4):1034–1042.

BIBLIOGRAFÍA

- 105.- Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus- related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003; 157(8):674–682.
- 106.- 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;15;155:323-331.
- 107.- Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl* 2008; 14: 272-278.
- 108.- Proyecto Metroticket www.CHC-olt-metroticket.org (Último acceso 03/10/2014).
- 109.- Pascasio J.M, Figueruela B. Hepatocarcinoma. Nuevos tratamientos. *Rapd Online* 2008; 31 (4 Ext):119–29.
- 110.- Rizvi S, Camci C, Yong Y, Parker G, Shrago S, Stokes K, et al. Is post-Lipiodol CT better than i.v. contrast CT scan for early detection of HCC? A single liver transplant center experience. *Transplant Proc.* 2006; 38(9):2993–5.
- 111.- Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Quaglia A, Dhillon AP, Burroughs AK, Patch DW, et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma: an analysis of pre-operative imaging, explant histology and prognostic histologic indicators. *Dig Surg.* 2004 ;21(2):152–160.
- 112.- Kim SH, Choi BI, Lee JY, Kim SJ, So YH, Eun HW, et al. Diagnostic accuracy of multi-single-detector row CT and contrast-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas meeting the Milan criteria before liver transplantation. *Intervirolgy* 2008 Jan;51 Suppl 1:52–60.
- 113.- Addley HC, Griffin N, Shaw S, Mannelli L, Parker R , Aitken S, et al. Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation. *Clin Radiol.* 2011;66(4):349–56.
- 114.- Hirakawa M, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Nishie A, Asayama Y, et al. Performance of radiological methods in diagnosing hepatocellular carcinoma preoperatively in a recipient of living related liver transplantation: comparison with step section histopathology. *Jpn J Radiol.* 2011; 29(2):129–137.
- 115.- Peterson MS, Baron RL, Marsh JW, Iii JHO, Confer SR, Hunt LE. Surveillance for Possible Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis□: Epidemiology and CT-based Tumor Detection Rate in 430 Cases with Surgical Pathologic Correlation. *Radiology* 2000; 217(9):743–749.
- 116.- Krinsky G. Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas: experience with explanted livers. *Intervirolgy* 2004; 47(3-5):191–198.

- 117.- Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl.* 2002;8(9):749–761.
- 118.- Hayashi PH, Trotter JF, Forman L, Kugelmas M, Steinberg T, Russ P, et al. Impact of Pretransplant Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma on Cadaveric Liver Allocation in the Era of MELD. *Liver Transpl.* 2004; 10(1):42–48.
- 119.- Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A. Results of the First Year of the New Liver Allocation Plan. *Liver Transpl.* 2004; 10 (1) 7–15.
- 120.- Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25(3):327–336.
- 121.- Yang MC, Lee PH, Sheu JC, Lai MY, Hu RH, Wei CK. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma originating from the caudate lobe. *World J Surg* 1996;20:562-566.
- 122.- Takayama T, Makuuchi M, Takayasu K, LeThai B, Ohyama H, Yamazaki S, Hasegawa H. Resection after intraarterial chemotherapy of a hepatoblastoma originating in the caudate lobe. *Surgery* 1990; 107:231-235.
- 123.- Golfieri R, Marini E, Bazzocchi a, Fusco F, Trevisani F, Sama C, et al. Small (<or=3 cm) hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the role of double contrast agents in MR imaging vs. multidetector-row CT. *Radiol Med.* 2009; 114(8):1239–1266.
- 124.- Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic Detection of Hepatocellular Carcinoma and Dysplastic Nodules in Cirrhosis: Correlation of Pretransplantation in 200 Patients. *Am J Roentgenol* 2002; 179:75–80.
- 125.- Mita, Kim S, Kudo M, Imoto S, Nakajima T, Ando K, et al. Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(33):4187-4192.
- 126.- Zhao H, Yao J-L, Wang Y, Zhou K-R. Detection of small hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic enhancement magnetic resonance imaging and multiphase multirow-detector helical CT scanning. *World J Gastroenterol.* 2007 Feb 28; 13(8):1252–1256.
- 127.- Teefey S, Hildeboldt CC, Dehdashti F, Siegel B a, Peters MG, Heiken JP, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology* 2003; 226(2):533–542.

BIBLIOGRAFÍA

128.- Liu WC, Lim JH, Park CK, Kim MJ, Kim SH, Lee SJ, et al. Poor sensitivity of sonography in detection of hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: accuracy of pretransplantation sonography in 118 patients. *Eur Radiol.* 2003 Jul;13(7):1693–1698.

129.- Lim JH, Kim MJ, Chiang LW, Lim HK, Park CK, Paik SW, et al. CT detection of hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: correlated of helical CT and explanted liver. *Korean J Hepatol.* 2002; 8(2):201–208.

130.- Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, et al. Hepatocellular Carcinoma and Dysplastic Nodules in Patients with Cirrhosis: Prospective Diagnosis with MR Imaging and Explantation Correlation. *Radiology.* 2001; 445–454.

131.- Khalili K, Kim TK, Jang H-J, Haider M, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol.* 2011; 54(4):723–728.

132.- Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar; 105(3):599–609.

133.- Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, Geiger D, Del Monte M, Lombardo CV, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radio.* 2013; 23(4):887–896.

134.- Kim SH, Kim SH, Lee J, Kim MJ, Jeon YH, Park Y, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(6):1675–1681.

135.- Taouli B, Krinsky GA. Diagnostic Imaging of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Before Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2006;12(11):1–7.

136.- Lee MW, Kim YJ, Park HS, Yu NC, Jung S II, Ko SY, et al. Targeted sonography for small hepatocellular carcinoma discovered by CT or MRI: factors affecting sonographic detection. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(5):396–400.

137.- Maetani YS, Ueda M, Haga H, Isoda H, Takada Y, Arizono S, et al. Hepatocellular carcinoma in patients undergoing living-donor liver transplantation. *Intervirol.* 2008; 51:46-51.

138.- Denecke T, Grieser C, Fröling V, Steffen IG, Rudolph B, Stelter L, et al. Multislice computed tomography using a triple-phase contrast protocol for preoperative assessment of hepatic tumor load in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transpl Int* 2009; 22:395-402.

- 139.- 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;42(1):27–34.
- 140.- Taourel, PG, Pageaux GP, Coste V, Fabre JM, Pradel JA, Ramos J, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients undergoing liver transplantation: detection with CT after injection of iodized oil. *Radiology* 1995; 197:377-380.
- 141.- Spreafico C, Marchiano A, Mazzaferro V, Frigerio LF, Regalia E, Lanocita R, et al. Hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation: sensitivity of CT with iodized oil. *Radiology* 1997; 203:457-460.
- 142.- Freeny PC, Grossholz M, Kaakaji K, Schmiedl UP. Significance of hyperattenuating and contrast-enhancing hepatic nodules detected in the cirrhotic liver during arterial phase helical CT in pre-liver transplant patients: radiologic-histopathologic correlation of explanted livers. *Abdom Imaging* 2003; 28(3):333–346.
- 143.-Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, Kim DC, Babb JS, Lee VS et al. Importance of small (≤ 20 mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver. *Radiology* 2005; 237: 938–944.
- 144.- Shimizu A, Ito K, Koike S, Fujita T, Shimizu K, Matsunaga N. Cirrhosis or chronic hepatitis: evaluation of small (≤ 2 cm) early- enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003; 226: 550–555.
- 145.- Vilana R, Forner A, García A, Ayuso C, Bru C. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma. Addendum to hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment strategies. *Radiología* 2014; 53(2):156–158.
- 146.- Ouedraogo W, Tran-Van Nhieu J, Baranes L, Lin SJ, Decaens T, Laurent A, et al. Evaluation of noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma on pretransplant MRI (2010): Correlation between MR imaging features and histological features on liver specimen. *J Radiol.* 2011; 92:688–700.