

Trasplante hepático en carcinoma hepatocelular

JULIO SANTOYO VILLALBA¹, INÉS CAÑAS GARCÍA², JULIO SANTOYO SANTOYO³

¹Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. ³Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular es el tumor hepático primario más frecuente. Se asienta sobre un hígado cirrótico en la mayoría de los casos. El tratamiento varía en función de la carga tumoral, el grado de insuficiencia hepática y del estado general de paciente. La clasificación más ampliamente utilizada en el tratamiento del carcinoma hepatocelular es la Barcelona Clinic Liver Cancer. El trasplante hepático representa el único tratamiento que erradica el tumor y la hepatopatía subyacente, por eso se ha considerado el *gold standard* en pacientes seleccionados. Debido al riesgo de progresión tumoral y al elevado tiempo en lista de espera para trasplante hepático en estos pacientes es frecuente la necesidad de realizar tratamientos puente (radiofrecuencia, quimioembolización, etc.) y de otorgar puntos extra en la clasificación MELD para poder competir con otras indicaciones, ya que con esto se consigue que la supervivencia de pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular sea superior al 70 % a los 5 años.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma hepatocelular. Cirrosis. Trasplante hepático.

**ESTADO ACTUAL DEL HEPATOCARCINOMA:
¿DE DÓNDE PARTIMOS?**

Los tumores hepáticos pueden ser primarios o metastásicos, estos últimos son los más frecuentes. Las metástasis más comunes que involucran al parénquima hepático provienen de cánceres gastrointestinales (principalmente colorrectal), de pulmón y de mama (1,2).

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver tumour. In most cases it appears on cirrhotic livers. Treatment varies depending on the tumour burden, the degree of liver failure, and the general condition of the patient. The most widely used classification in the treatment of hepatocellular carcinoma is the BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Liver transplantation represents the only treatment that eradicates the tumour and the underlying liver disease, which is why it has been considered the gold standard in selected patients. Due to the risk of tumour progression and the long time on the waiting list for liver transplantation in these patients, the need for bridging treatments (radiofrequency, chemoembolization, etc.) is frequent, as well as the need to award extra points in the MELD classification in order to compete with other indications, since the survival of patients transplanted for hepatocellular carcinoma in these cases is greater than 70 % at 5 years.

KEYWORDS: *Hepatocellular carcinoma. Cirrhosis. Liver transplantation.*

Dentro de los tumores primarios, el hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) es el más frecuente y representa el 75-85 % de los casos (3).

Los principales factores de riesgo de CHC son: infección crónica por virus de la hepatitis C, en franco descenso debido a la aparición de antivirales de acción directa, infección crónica por virus de la hepatitis B, el consumo excesivo de alcohol, la diabetes y la esteatohepatitis no

alcohólica o NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) (4,5). La mayoría de estas condiciones favorece la aparición de cirrosis hepática. Según algunas series, en estos pacientes cirróticos la posibilidad de desarrollar un CHC a lo largo de la vida puede alcanzar el 33 % (6).

Existen múltiples armas terapéuticas en el tratamiento del CHC como las técnicas ablativas (radiofrecuencia, microondas, crioablación, etc.), quimioembolización, tratamientos sistémicos, cirugía resectiva y trasplante hepático (Fig. 1), entre otras.

La inmunoterapia utilizada en CHC irresecable, según una reciente revisión sistemática, se asocia con altas tasas de rechazo del injerto y mortalidad (40 y 80 %, respectivamente). Es por ello que la indicación de este tratamiento debe individualizarse en pacientes candidatos a trasplante hepático (7).

Según la OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*), el CHC representa el 20 % de las indicaciones actuales de trasplante hepático, con una supervivencia global a 5 años del 75 % (8). En España, según el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) (9), el CHC representa el 27,9 % de las indicaciones de trasplante hepático y alcanza el 43,2 % en mayores de 60 años (Fig. 2).

La estadificación del CHC es fundamental para poder ofrecer el mejor tratamiento disponible para el paciente. Se han utilizado múltiples sistemas de estadificación a lo largo de los últimos años como el TNM u Okuda. Sin embargo, el sistema de estadificación del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (10) ha sido el único que está ampliamente aceptado por la comunidad científica por aunar criterios anatómicos, funcionales y biológi-

cos, además de facilitar una estrategia terapéutica con implicación pronóstica (Fig. 3).

El sistema actual de la BCLC clasifica a los pacientes con CHC en 5 grupos en función de la carga tumoral, el performance status (PS) y la función hepática. Estos 5 grupos son:

- *Estadio 0 o muy temprano*: pacientes con tumores únicos < 2 cm, con función hepática preservada y PS 0.
- *Estadio A o temprano*: pacientes con nódulos únicos o hasta 3 tumores < 3 cm, con función hepática preservada y PS 0.
- *Estadio B o intermedio*: pacientes con tumores multinodulares, con función hepática preservada y PS 0.
- *Estadio C o avanzado*: pacientes con invasión portal y/o enfermedad extrahepática, con función hepática preservada o PS 1-2.
- *Estadio D o terminal*: PS 3-4 o disfunción hepática severa.

La clasificación BCLC ha sido modificada recientemente y se han incluido algunos cambios significativos.

Algunos de los cambios más importantes son:

- Se incluyen el *score* albúmina/bilirrubina (ALBI) y la AFP y se consideran el Child-Pugh y MELD como factores a tener en cuenta en el marco de la valoración multidisciplinar e individualizada de cada caso.
- Debido al auge de la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica y robótica) se consideran candidatos a resección quirúrgica pacientes en estadios iniciales con tumores favorables (nódulos únicos, periféricos y con suficien-

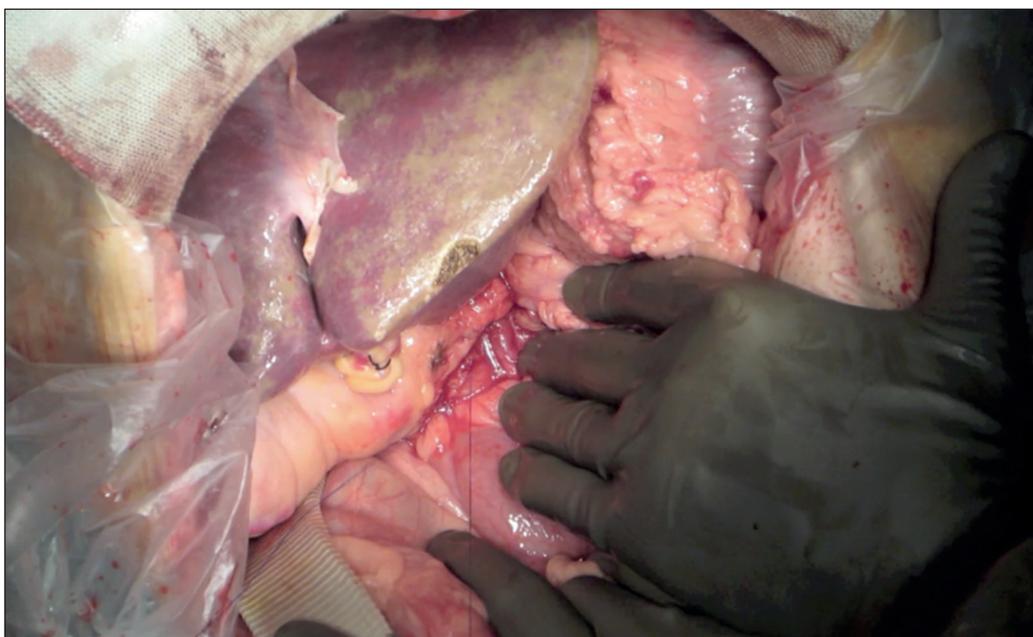


Fig. 1. Trasplante hepático por hepatocarcinoma (Dr. Santoyo). Inicio de reperusión del injerto.

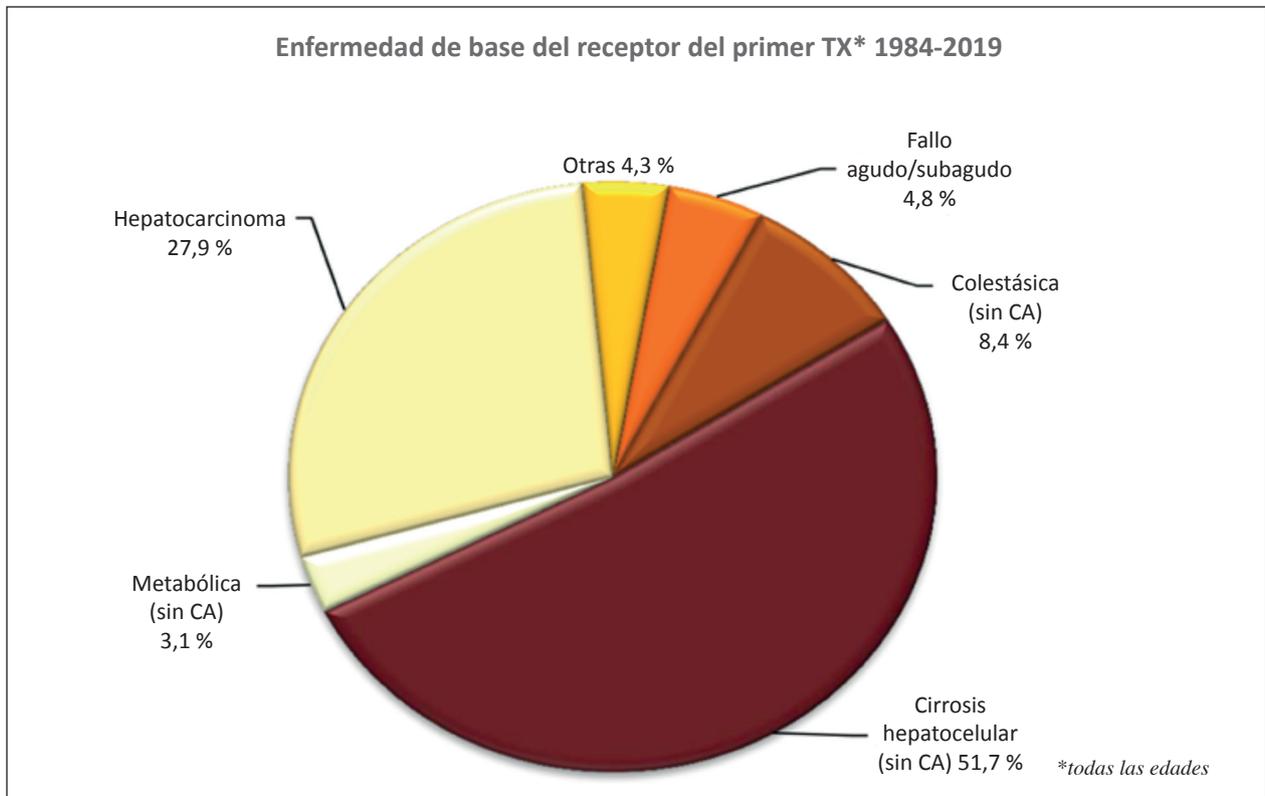


Fig. 2. Indicación de trasplante hepático en España (Registro Español de Trasplante Hepático).

te remanente hepático) como alternativa a la ablación.

- La hipertensión portal leve deja de ser una contraindicación absoluta para la resección quirúrgica mínimamente invasiva, aunque no existe evidencia suficiente para establecer un límite preciso.
- Como novedad, los pacientes estadio B o intermedio se han subdividido en tres grupos en función de la carga tumoral y la función hepática. En el primer subgrupo (nódulos bien definidos) los pacientes pueden ser candidatos a trasplante si cumplen los criterios expandidos de trasplante hepático. El segundo subgrupo incluye pacientes no candidatos a trasplante con nódulos bien definidos, con flujo portal conservado y buen acceso al vaso arterial tumoral (candidatos a quimioembolización transarterial). El tercer subgrupo incluye pacientes con nódulos mal definidos o infiltrativos en los que la terapia sistémica es la opción recomendada.

El éxito del trasplante hepático en pacientes con CHC se debe, entre otros factores, a la selección cuidadosa de los receptores. Actualmente, los pacientes candidatos a trasplante hepático (único tratamiento que erradica el tumor y la hepatopatía subyacente) son aquellos con estadio muy temprano (O) o temprano (A) que cumplen criterios de Milán (11) (1 nódulo de hasta 5 cm o hasta

3 nódulos menores de 3 cm sin invasión vascular ni enfermedad extrahepática). También lo son aquellos pacientes estadio intermedio (B) con nódulos bien definidos y que cumplen criterios expandidos.

Tras la implantación de los criterios de Milán basada en una experiencia consolidada, existe un debate abierto acerca de la pérdida de potenciales candidatos a trasplante a consecuencia de criterios demasiado restrictivos. Varios grupos han propuesto alternativas a dicha clasificación como *up-to-seven criteria* o criterios de San Francisco, con el objetivo de aumentar el porcentaje de pacientes candidatos a trasplante con tasas de supervivencia similares (12-14).

¿QUÉ PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA SE BENEFICIAN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO?

La elección cuidadosa del mejor tratamiento para cada paciente con CHC implica el estudio de las distintas opciones terapéuticas y la toma de decisiones en el contexto de estrategias multidisciplinares en base a distintos criterios. La importancia de estos criterios radica en predecir la probabilidad de recurrencia de CHC tras el trasplante. En un reciente estudio de la Universidad de Arizona se observó que algunos de los factores involucrados en la recidiva del CHC tras el trasplante hepático fueron: tiempo desde diagnóstico hasta el trasplante,

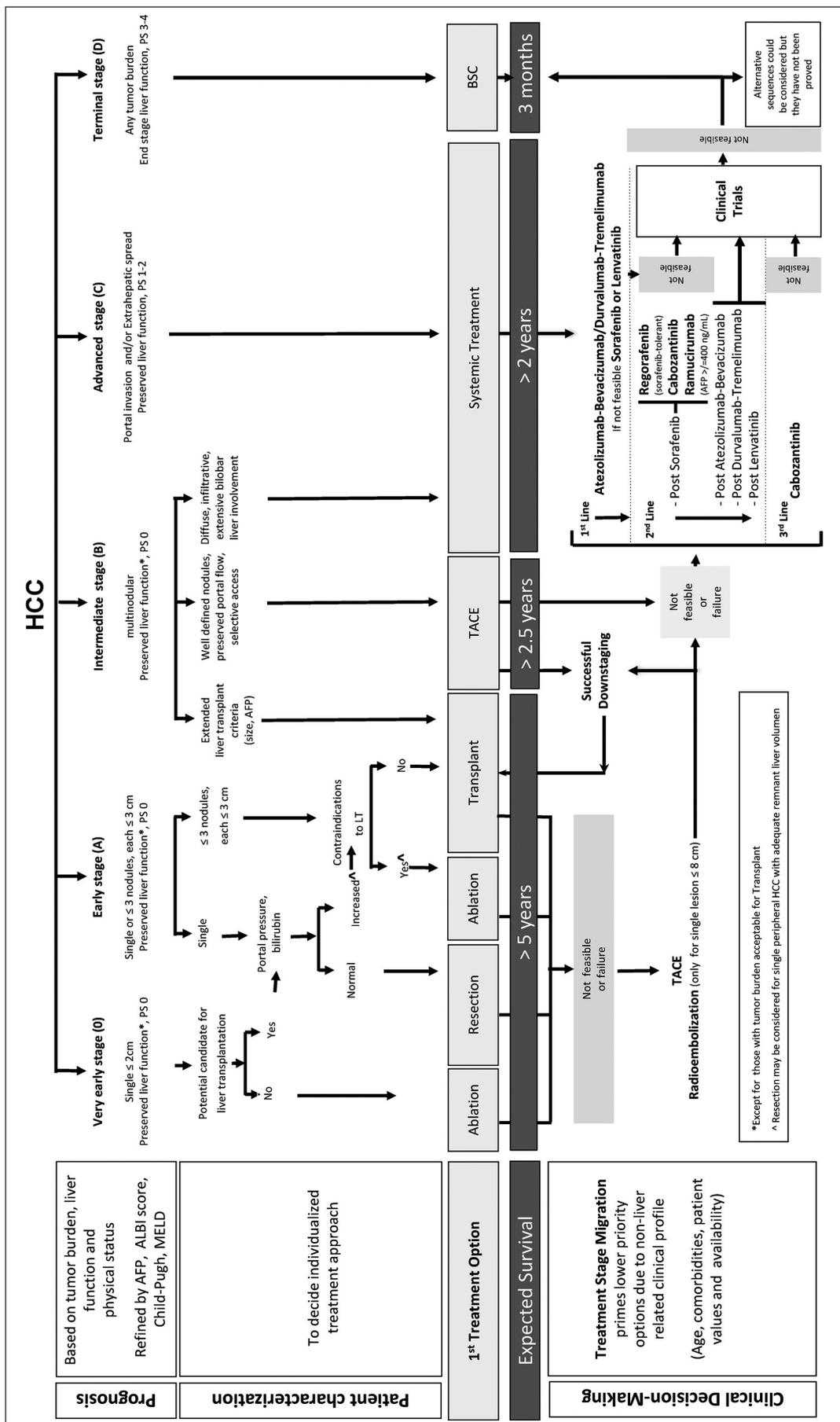


Fig. 3. Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

localización en el lóbulo caudado, uso de terapias de radiación antes del trasplante y número total de terapias locorregionales (15).

CRITERIOS RADIOLÓGICOS

Actualmente la indicación para el trasplante hepático no queda estrictamente sujeta a los criterios de Milán, en casos seleccionados se acepta que estos pueden sobrepasarse (16). Desde la creación en 1996 de estos criterios de Milán por Mazzaferro (17) (con baja tasa de recidiva en pacientes trasplantados, aunque en detrimento del número de posibles receptores con hepatocarcinoma), varios autores han tratado de crear otros modelos morfológicos para predecir la recurrencia del CHC y por tanto de los potenciales beneficios del trasplante en estos pacientes. El propio grupo de Mazzaferro trató de expandir en 2009 los criterios de Milán en los llamados *up-to-seven criteria*, en los que la suma del número de nódulos tumorales y del diámetro en centímetros del nódulo tumoral de mayor tamaño es menor o igual que 7 cm (18).

Los criterios de la Universidad de California San Francisco evaluaron la influencia del diámetro mayor del CHC y concluyen que los tumores < 6,5 cm, o < 3 con el nódulo mayor < 4,5 cm y un diámetro total de < 8 cm asocian tasas de recurrencia del 10 % y una tasa de supervivencia del 75,2 % a los 5 años (19).

En pacientes cirróticos, debido al alto porcentaje de CHC *de novo*, se debe realizar un seguimiento radiológico, usualmente con ecografía abdominal cada 6 meses (tiempo estimado que tarda un CHC en doblar su tamaño). El objetivo de esta vigilancia activa es detectar el CHC en una etapa temprana cuando las opciones curativas son aún factibles. Si se detecta un nódulo sólido en la ecografía abdominal se debe realizar posteriormente una TC helicoidal multifásica con contraste intravenoso o RMN multifásica para mejor caracterización de la lesión (suele observarse un realce en fase arterial con un lavado venoso precoz y/o apariencia de cápsula) (20). Los criterios de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) para el diagnóstico de CHC en un paciente con cirrosis se basan en las pruebas de imagen descritas sin necesidad de una biopsia confirmatoria (21). La biopsia se reserva para situaciones dudosas en las que el resultado impacta en la toma de decisiones terapéuticas.

CRITERIOS BIOLÓGICOS

La inclusión de parámetros biológicos, junto con los parámetros morfológicos anteriormente descritos, son útiles a la hora de estimar la agresividad del tumor y definir así los potenciales candidatos a trasplante hepático.

Una AFP elevada (o su incremento progresivo) constituye un factor de mal pronóstico, se asocia a invasión microvascular, pobre diferenciación tumoral, altas tasas de recurrencia del CHC y baja supervivencia global tras el trasplante hepático. El riesgo aumenta de manera clara a partir de 100 ng/mL, un valor de ≥ 400 ng/mL es una contraindicación en muchos centros españoles. Valores > 1000 ng/mL se asocian con un riesgo inasumible de recurrencia postrasplante (22-24).

CRITERIOS COMBINADOS

Algunos autores como Duvoux, Shimamura o Mazzaferro (25-27) han creado *scores* de predicción de la recurrencia tras el trasplante hepático en base a modelos que combinan criterios morfológicos, biológicos (valor de AFP) y respuesta a tratamientos previos (*downstaging*), para la predicción e identificación de pacientes con CHC con bajo riesgo de recurrencia postrasplante. Estos criterios combinados podrían reemplazar a los morfológicos ya existentes, aunque aún deben ser validados prospectivamente (24).

TRATAMIENTO PUENTE Y DOWNSTAGING

El tratamiento puente con radiofrecuencia o quimioembolización transarterial es un recurso para intentar disminuir la exclusión de lista de espera ya que trata de evitar la progresión del CHC. También ayuda a reducir la carga tumoral y, de este modo, disminuir la probabilidad de recurrencia tras el trasplante hepático. Este tratamiento puente se suele realizar cuando se prevé que el tiempo en lista de espera va a ser superior a los 6 meses.

Los requisitos para el *downstaging* son: 1 lesión > 5 cm y ≤ 8 cm; o 2-3 lesiones cada una de < 5 cm y diámetro total de todas las lesiones ≤ 8 cm; o 4-5 lesiones cada una < 3 cm y diámetro total de todas las lesiones ≤ 8 cm (28). Los pacientes que cumplen estos criterios y pasan a cumplir los criterios de Milán son elegibles para la aumentar la puntuación MELD (*model for end-stage liver disease*) y así facilitar la posibilidad de trasplante hepático.

La AASLD (29) establece una serie de recomendaciones en pacientes en lista de espera para trasplante hepático que concomitantemente presentan un CHC en función del estadio tumoral. En aquellos pacientes con CHC estadio T1 recomiendan observación con pruebas de imagen. En los pacientes con tumores T2 que cumplen criterios de Milán recomiendan algún tipo de tratamiento puente, aunque este no está definido. Como conclusión, el trasplante hepático está recomendando en pacientes con CHC tras un *downstaging* eficaz: respuesta significativa al tratamiento según criterios radiológicos RECISTm o cumplimiento de criterios de Milán tras el mismo.

PRIORIZACIÓN EN LISTA DE ESPERA

Actualmente la priorización en lista de espera quirúrgica para trasplante hepático se basa en el MELD. Este sistema de puntuación se diseñó inicialmente para valorar la supervivencia a corto plazo de los pacientes cirróticos sometidos a TIPS (*transcutaneous intrahepatic portosystemic shunt*) y demostró ser un adecuado predictor de supervivencia. Su aplicación se extendió posteriormente al paciente cirrótico candidato a trasplante hepático y, actualmente, es un dato de gran valor para la priorización en la lista de espera (30).

En pacientes con CHC en lista de espera para trasplante hepático, el riesgo de progresión tumoral en algunos casos es demasiado alto, por lo que se limita el acceso al trasplante en ciertos pacientes. Además, en un porcentaje no desdeñable, los pacientes con CHC presentan puntuaciones MELD bajas ya que no tienen insuficiencia hepática significativa. Para lidiar este problema existen excepciones al MELD, el paradigma de estas es el CHC. Por tanto, actualmente, en paciente con CHC estadio T2 (lesión única de 2 a 5 cm de diámetro o 2-3 lesiones, todas ellas < 3 cm de diámetro) se otorgan 22 puntos en el sistema MELD, lo que permite equiparar el acceso al trasplante al resto de indicaciones. En este contexto, a la hora de plasmar esta posibilidad en los protocolos de práctica clínica habitual, debe tenerse en cuenta la posible limitación al trasplante de los pacientes con insuficiencia hepática sin otra alternativa terapéutica. Es por ello que una expansión de los criterios de Milán es plausible siempre y cuando se mantenga un acceso al trasplante equitativo con respecto a pacientes con indicaciones diferentes al CHC (24).

Otro escenario en el que el tiempo en lista de espera es menor es en aquellos pacientes con CHC que reciben un órgano de un donante vivo compatible (familiar, allegado, etc.). Este tipo de donación, frecuentemente utilizada en países asiáticos, está aumentando en el resto del mundo (31) de manera paulatina, y puede ser un recurso para lidiar con la escasez actual de órganos, aunque deben tenerse en cuenta los posibles riesgos asociados a los donantes (pacientes sanos sometidos a hepatectomías mayores).

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA: ¿CAMBIA LA PRÁCTICA HABITUAL?

El trasplante hepático se postuló hace años como el único tratamiento curativo para pacientes con CHC precoz e hipertensión portal significativa. La resección quirúrgica en estos pacientes no estaba indicada. Si bien es cierto que el trasplante cura el CHC y la hepatopatía subyacente, en la mayoría de los países la escasez de órganos aumenta el tiempo en lista de espera favoreciendo así la progresión tumoral y el *drop-out* consi-

guiente. Además, los pacientes mayores de 70 años no se consideran normalmente candidatos a trasplante. Sin embargo, en los últimos años, debido al auge de la cirugía mínimamente invasiva, se ha planteado el ampliar el *pool* de pacientes candidatos a cirugía resectiva. El candidato ideal para resección es un paciente con un nódulo único y función hepática preservada y estable, sin hipertensión portal clínicamente significativa (ascitis y/o varices gastroesofágicas o gradiente de presión en venas suprahepáticas ≤ 10 mmHg).

Es bien conocido que la resección hepática laparoscópica tiene una ventaja indiscutible en el manejo quirúrgico del CHC, con una disminución de la pérdida de sangre intraoperatoria, necesidad de transfusión, tasa de insuficiencia hepática y ascitis posoperatoria y con unos resultados oncológicos similares (32,33).

Según Casellas y cols. (34), al comparar la resección hepática laparoscópica en cirróticos entre los grupos con y sin hipertensión portal existe una mayor morbilidad posoperatoria, con más fallo hepático, encefalopatía y estancias más largas en aquellos con hipertensión portal, aunque sin diferencias significativas en cuanto a la mortalidad.

La indicación de resección quirúrgica mínimamente invasiva en el paciente ideal puede extenderse a pacientes con hipertensión portal en centros especializados y ser llevado a cabo por cirujanos expertos. Diversos estudios han demostrado que la resección laparoscópica en estos pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa se puede realizar de manera segura (35-37). Por tanto, la tendencia actual en el tratamiento del CHC en pacientes con cirrosis e hipertensión portal puede derivar en aumentar la cirugía resectiva (robótica y laparoscópica preferiblemente) de entrada frente al trasplante hepático.

CONCLUSIONES

La toma de decisiones en el tratamiento del hepatocarcinoma debe realizarse en el contexto de comités multidisciplinares de trasplante hepático.

Los criterios de Milán han sido la piedra angular en la selección de pacientes candidatos a trasplante hepático con hepatocarcinoma. Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado nuevos protocolos con criterios más laxos. Esto permite aumentar el número de potenciales receptores con hepatocarcinoma susceptibles de trasplante hepático.

Debido al riesgo de progresión tumoral y al elevado tiempo en lista de espera para trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma, es frecuente la necesidad de realizar tratamientos puente (radiofrecuencia, quimioembolización, etc.), así como la de otorgar puntos extra en la clasificación MELD para poder competir con otras indicaciones.

La cirugía mínimamente invasiva cada vez tiene un papel más importante en pacientes con hepatocarcinoma, incluso en aquellos pacientes cirróticos con hipertensión portal clínicamente significativa, que hasta ahora era una contraindicación para la cirugía.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Julio Santoyo Santoyo
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo
Hospital Regional Universitario de Málaga
Av. de Carlos Haya, 84
29010 Málaga
e-mail: julio.santoyo.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

- Zhang W, Song T. The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Drug Discov Ther* 2014;8(5):194-200.
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254-9.
- Mortality GBD, Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459-544.
- Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(12):2140-51.
- Garuti F, Neri A, Avanzato F, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liver Int* 2021;41(3):585-97.
- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-10.
- Ziogas IA, Evangelidou AP, Giannis D, et al. The Role of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of 2,402 Patients. *Oncologist* 2021;26(6):e1036-49.
- Kwong A, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2020;20(Suppl. 1):193-299.
- Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.sethepatico.org>
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system. The 2022 update. *J Hepatol* 2021 [Epub ahead of print] S0168-8278(21)02223-6.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43.
- Lei JY, Wang WT, Yan LN. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19(36):6077-83.
- Al-Ameri AAM, Wei X, Wen X, et al. Systematic review: risk prediction models for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transpl Int* 2020;33(7):697-712.
- León Díaz FJ, Pérez Daga JA, Sánchez Pérez B, et al. Up-to-7 Criteria for Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation: A Retrospective Analysis of Experiences. *Transplant Proc* 2016;48(9):2969-72.
- Zucker KM, Gomez PA, Kezirian O, et al. Pre-Transplant Factors Influencing Rates of Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterology Res* 2021;14(3):190-3.
- Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(1):128-39.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394-403.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
- Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009;49(3):832-8.
- Yamashita YI, Imai K, Yusa T, et al. Microvascular invasion of single small hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm: Predictors and optimal treatments. *Ann Gastroenterol Surg* 2018;2(3):197-203.
- Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)* 2021;156(9):463.e1-463.e30.
- Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143(4):986-94.
- Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, et al. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. *Transpl Int* 2019;32(4):356-68.
- Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154(1):128-39.
- Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
- Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del Model for End-stage Liver Disease para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:330-6.
- Yang JD, Heimbach JK. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *BMJ* 2020;371:m3544.
- Ciria R, Gomez-Luque I, Ocana S, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for hepatocellular carcinoma: updated results from the European guidelines meeting on laparoscopic liver surgery, Southampton, UK, 2017. *Ann Surg Oncol* 2017;26(1):252-63.
- Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18:6657-68.

34. Casellas-Robert M, Lim C, Lopez-Ben S, et al. Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Child-Pugh A Patients With and Without Portal Hypertension: A Multicentre Study. *World J Surg* 2020;44(11):3915-22.
35. Molina V, Sampson-Dávila J, Ferrer J, et al. Benefits of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case-matched study. *Surg Endosc* 2018;32(5):2345-54.
36. Lim C, Osseis M, Lahat E, et al. Safety of laparoscopic hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: interim analysis of an open prospective study. *Surg Endosc* 2019;33(3):811-20.
37. Zheng J, Feng X, Liang Y, et al. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with clinically significant portal hypertension: a propensity score-matched study. *Surg Endosc* 2021;35(7):3267-78.