

CÁNCER HEPÁTICO DEBIDO AL VHC EN PERSONAS CON HEMOFILIA

Karina Meijer

Division of Haemostasis and Thrombosis
Department of Haematology
University Medical Centre Groningen
Groningen, Países Bajos

Els B. Haagsma

Department of Gastroenterology and Hepatology
University Medical Centre Groningen
Groningen, Países Bajos

Este documento fue originalmente publicado por Blackwell Publishing en *Haemophilia* 9 de junio, 2011;
DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02575.x. Se reimprime con su autorización.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, en www.wfh.org. Puede solicitar copias adicionales a la FMH a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel. : (514) 875-7944
Fax : (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org

La intención de la serie *El Tratamiento de la Hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y el manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina, y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y las opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo, o de su personal.

Monografías sobre el tratamiento de la hemofilia
Editor de la serie:
Dr. Johnny Mahlangu



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cáncer hepático debido al VHC en personas con hemofilia

K. MEIJER* and E. B. HAAGSMA

* Division of Haemostasis and Thrombosis, Department of Haematology and Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Centre Groningen, Groningen, Países Bajos

Introducción

Hepatitis C

La hepatitis C es causada por la infección con el virus de la hepatitis C (VHC), un flavivirus del ARN. Entre la comunidad de hemofilia, el VHC se transmitió a través de concentrados de factores de coagulación. Casi todos los pacientes con hemofilia que antes de mediados de los años ochenta recibieron tratamiento con concentrados de factores de coagulación provenientes de grandes lotes resultaron infectados con el VHC. En la mayoría de los casos, esto ha generado enfermedad hepática, por ejemplo, hepatitis C crónica.

El análisis de las opciones de tratamiento para la hepatitis C crónica queda fuera del alcance de esta monografía. En <http://www.aasld.org> puede encontrarse una reciente directriz práctica. Si bien generalmente se afirma que los pacientes con hemofilia tienen una menor tolerancia al tratamiento para la hepatitis C crónica que otros grupos de pacientes (e. g., [1]), un meta-análisis reciente de estudios realizados en personas con hemofilia determinó que los resultados (tasas de respuesta sostenida) son similares a los de la población general [2].

Cirrosis

La principal complicación de la hepatitis C crónica es la fibrosis y cirrosis avanzada, la cual aparece en 20–30% de los pacientes al cabo de 20–30 años [3]. Este largo periodo entre la infección y la aparición de complicaciones implica que, si bien la tasa de aparición de nuevas infecciones por hepatitis C se ha reducido drásticamente (hasta llegar virtualmente a cero en personas

con hemofilia después de la introducción de las etapas de inactivación viral para los concentrados de factor de coagulación), la prevalencia de la cirrosis causada por la hepatitis C crónica sigue incrementándose.

Se utilizan varios sistemas para clasificar la fibrosis. La mayoría de ellos asigna un valor de 0 a la ausencia de fibrosis y un valor de 4 a la cirrosis. A los grados progresivos de fibrosis se les asigna un valor de 1, 2 y 3, pero las definiciones exactas varían en los diferentes sistemas [4].

El riesgo de cirrosis es más elevado en pacientes de mayor edad al momento de contraer la infección, en los coinfectados con el virus de la hepatitis B o con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en varones. Además, otras enfermedades hepáticas concomitantes, la obesidad, la diabetes y el consumo de alcohol incrementan el riesgo de cirrosis. La tasa de aparición de cirrosis parece ser menor en afroamericanos [3].

Las poblaciones con hemofilia representan una buena fuente de información sobre la historia natural de la hepatitis C porque se conoce el momento de la infección (la primera exposición a concentrados de factor provenientes de grandes lotes). Confirman que la progresión de la cirrosis y de la enfermedad hepática manifiesta es más común en pacientes de mayor edad al momento de contraer la infección. Un problema específico de la hemofilia es la coinfección con el VIH, el cual incrementa considerablemente el riesgo de progresión a cirrosis y la aparición de enfermedad hepática terminal. Las tasas de riesgo para la progresión a enfermedad hepática terminal son hasta de 8–14 en pacientes seropositivos al VIH, en comparación con pacientes seronegativos [5, 6].

Se informó que la prevalencia de enfermedad hepática sintomática en pacientes seronegativos al VIH es de 3–14% luego de 16–35 años. Estudios de la misma cohorte informaron de muerte por enfermedad hepática en 0–3% de los pacientes [5–8]. Un reciente estudio en una cohorte canadiense, usando un modelo Markov, que incorpora el efecto del tratamiento, predijo que 20

Correspondencia: K. Meijer, Division of Haemostasis and Thrombosis, Department of Haematology, University Medical Centre Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, The Netherlands

Tel.: +31 50 361 2791; fax: +31 50 361 1790;

Correo-e: k.meijer@int.umcg.nl

Aceptado después de revisado, 27 de abril de 2011

años después de la infección, el 37% de los pacientes con hemofilia tendría cirrosis, el 12% tendría carcinoma hepatocelular, y el 19% habría muerto a consecuencia del VHC [9]. No obstante, estas cifras pudieran estar considerablemente sobrestimadas ya que en realidad la mayoría de las cohortes de pacientes con hemofilia han estado infectadas durante casi 30 años y no han presentado estos desenlaces.

Si bien en algunos estudios se ha observado mayor enfermedad hepática en pacientes con trastornos hemorrágicos más graves, esto no se ha informado en todos los casos. Lo anterior podría deberse a un aspecto metodológico: la duración de la infección en pacientes con trastornos hemorrágicos más graves a menudo era mayor debido a que generalmente recibían tratamiento – y por ende resultaban infectados – a una edad más temprana.

Diagnóstico de cirrosis

La norma de referencia para el diagnóstico de la cirrosis es una biopsia hepática, aunque los errores de muestreo constituyen un problema. En casos de hemofilia también existe el problema del riesgo de hemorragia y el costo de la terapia de reemplazo. Tanto para personas con hemofilia como para otras existe mucho interés en métodos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis y cirrosis [10]. La cirrosis podría ser evidente con ecografía si hubiera irregularidad de la superficie hepática o modularidad hepática [7], aunque pudiera no percibirse. Las opciones no invasivas mejor probadas son FibroTest, un panel de cinco marcadores bioquímicos, y FibroScan, que utiliza elastografía transitoria, una técnica basada en la ecografía, para medir la rigidez hepática. En un meta-análisis de precisión diagnóstica (en comparación con la biopsia como norma de referencia), la sensibilidad del FibroScan fue de 64% para fibrosis F2-4 y de 86% para cirrosis. En el caso de FibroTest fue difícil resumir los datos porque se utilizaron diferentes valores de corte. Cuando se requirió una sensibilidad mayor al 80%, la especificidad disminuyó a 40–60% [11]. Tanto FibroTest como FibroScan se han probado en casos de hemofilia, pero sin comparación con biopsia hepática [12–14]. Cuando ambas pruebas se compararon entre sí en casos de hemofilia, la concordancia no fue muy buena en fibrosis F2–3, aunque razonable (85%) en cirrosis [12]. Las pruebas no invasivas esuelven el problema de la hemorragia por la biopsia hepática, pero no completamente el de costos: FibroTest solo se encuentra disponible comercialmente y FibroScan requiere una inversión en equipos costosos. La Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD por sus siglas en inglés) no recomienda el uso de las pruebas no invasivas actualmente disponibles en lugar de la biopsia hepática en la práctica clínica habitual [4].

Con las actuales opciones de tratamiento, la principal pregunta en la práctica médica es si existen signos de

cirrosis, pregunta que en la mayoría de los pacientes puede responderse mediante una combinación de pruebas hepáticas y ecografía habituales.

Carcinoma hepatocelular y hepatitis C

Una vez que aparece la cirrosis, los pacientes corren el riesgo de padecer cáncer hepático i. e.: carcinoma hepatocelular (CHC). El CHC es la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis debida a la hepatitis C. En el mundo occidental, hay un claro incremento de la incidencia de CHC debido a la hepatitis C crónica. En el 2000, 60–70% del CHC en Europa y 50–60% en América del Norte estaba relacionado con la hepatitis C [15]. En otras partes del mundo, la incidencia histórica de CHC es mayor debido a la hepatitis B crónica y a la exposición a toxinas.

En estudios grandes, la tasa de aparición de CHC fue de 3–6% anual en pacientes con cirrosis por VHC. En pacientes con fibrosis avanzada la tasa es aproximadamente la mitad de ésta [16, 17]. En casos menos avanzados de hepatitis C, el riesgo de CHC parece muy bajo [17]. Un estudio italiano en personas con hemofilia realizado en los años noventa informó de seis casos en 384 pacientes con hepatitis C crónica, durante cuatro años de seguimiento o 0.4% anual. Todos los casos ocurrieron en los 40 pacientes que tenían cirrosis al inicio del estudio [18].

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para CHC en pacientes con VHC coinciden con los factores de riesgo para la progresión de hepatitis C crónica a cirrosis. Estos factores incluyen edad avanzada, edad avanzada al momento de contraer la infección, sexo masculino, abundante consumo de bebidas alcohólicas, coinfección con VHB o VIH, un tipo de VHC relacionado con transfusiones, y posiblemente diabetes y obesidad [19]. Un meta-análisis reciente demostró que la infección con el genotipo 1b también podría estar relacionada con un mayor riesgo de CHC (riesgo relativo de 1.78) [20].

Estrategias para la detección precoz

Los pacientes con mayor riesgo de CHC deben someterse a exámenes periódicos de vigilancia [generalmente ecografía o pruebas de alfafetoproteína (AFP)] en busca de los primeros indicios asintomáticos de CHC. La vigilancia se justifica con base en que el CHC precoz con frecuencia es susceptible de tratamiento, mientras que el CHC avanzado y sintomático tiene un pronóstico muy malo. La vigilancia se ha convertido en la práctica habitual, aunque las pruebas científicas de sus ventajas son escasas. Varios estudios de cirrosis (no necesariamente por hepatitis C) en cohortes no controladas demostraron una mejor supervivencia [21, 22]. Solamente se ha realizado un estudio aleatorio

controlado en hepatitis B. En dicho estudio, la mortalidad por CHC se redujo en 37% (83 vs 132/100 000), usando pruebas de ecografía y AFP [23]. El principal problema con los estudios de vigilancia no controlados es el sesgo de anticipación diagnóstica: mientras más pronto se descubre un tumor, la supervivencia parece mayor sencillamente porque se empieza a contar a partir de un momento más temprano. Asimismo, no se sabe si todos los CHC pequeños evolucionan hasta la enfermedad clínica. En tercer lugar, la utilidad del diagnóstico precoz es limitada en pacientes con enfermedad hepática avanzada o comorbilidades, quienes pudieran no ser candidatos al tratamiento curativo (como se describe más abajo).

Las directrices de la AASLD recomiendan vigilancia en todos los pacientes con hepatitis C en quienes el riesgo anual de CHC supere 1.5%. Este umbral está basado en análisis de costo-efectividad [24, 25]. Con un riesgo anual de 3-6%, se recomienda vigilancia para todos los pacientes con cirrosis por hepatitis C. No hay recomendaciones claras para pacientes con fibrosis en estadio avanzado (F3), si bien la literatura señala que el riesgo de CHC no es insignificante. Pareciera ser por lo menos la mitad del riesgo que para la cirrosis [16, 17], el cual rebasaría el umbral de 1.5% anual. En pacientes con fibrosis leve (F1) o moderada (F2), el riesgo de CHC probablemente sea mucho menor.

El riesgo de CHC disminuye en pacientes con cirrosis que han recibido tratamiento con terapias a base de interferón, principalmente cuando hay una respuesta virológica sostenida. Un meta-análisis reciente informó de un riesgo relativo de 0.43 en pacientes que recibieron tratamiento, en comparación con controles que no lo recibieron, y de 0.35 en pacientes con una respuesta sostenida, en comparación con pacientes que recibieron tratamiento pero que no presentaron respuesta [26]. No obstante, el riesgo absoluto remanente todavía no está totalmente claro y la AASLD recomienda vigilancia continua para estos pacientes. La vigilancia no es necesaria en pacientes que no presentan cirrosis al momento del tratamiento eficaz del VHC. La ecografía del hígado es la mejor herramienta disponible para la vigilancia del CHC, aunque la sensibilidad y la especificidad se limitan a 65-80% y 90% respectivamente. Otras limitaciones de la técnica son dependencia del técnico, disminución de la calidad en pacientes obesos y disminución de la sensibilidad en pacientes con cirrosis. La medición periódica de AFP plasmático solo se recomienda si la ecografía no se encuentra disponible, ya que no existe un solo valor de corte que sea lo suficientemente sensitivo y específico para la presencia de CHC. No obstante, debido a las limitaciones de la ecografía, muchos médicos favorecen la combinación de ecografía y AFP. Un incremento repentino en la concentración de AFP y/o concentraciones elevadas de AFP ameritan más pruebas diagnósticas radiológicas

(tomografía computarizada de 4 cortes) en caso de que la ecografía no sea determinante.

El intervalo entre ecografías se determina por la tasa de crecimiento del tumor: el objetivo es diagnosticar el CHC entre el momento en que es visible por primera vez en la ecografía y el momento en el que alcanza 2 cm de diámetro. De acuerdo con estudios biológicos, esta ventana es de 6-12 meses. La mayoría de los datos clínicos no demuestra que los intervalos de vigilancia de 6 meses ofrezcan más ventajas que los de 12 meses, y la recomendación de la AASLD de intervalos de 6 meses está basada en datos sobre hepatitis B.

Datos en casos de hemofilia. Santagostino et al. realizaron un estudio no aleatorio de dos brazos en personas con hemofilia, en el que compararon intervalos de vigilancia de 6 y 12 meses [27]. Utilizaron tanto ecografía como AFP. Se diagnosticaron más casos de CHC en el grupo de 6 meses (0.40% vs 0.14% anual), pero en ambos grupos los tumores eran multinodulares y la supervivencia a largo plazo solo se observó en pacientes que se habían sometido a un trasplante hepático ortotópico (THO). Se diagnosticaron muy pocos CHC como para hacer una comparación significativa de las dos estrategias: en el grupo de 12 meses, dos pacientes murieron y uno sobrevivió a largo plazo; en el grupo de 6 meses, un paciente fue diagnosticado recientemente, uno murió, uno estaba en lista de espera para THO, y dos sobrevivieron a largo plazo. El estudio de Santagostino fue diseñado después de otro estudio de una cohorte anterior, en el que el mismo grupo realizó pruebas de detección anuales con ecografía y AFP [18]. En este estudio, todos los CHC eran de estadio avanzado, sin opciones de tratamiento curativo. Por supuesto, debe señalarse que las opciones de tratamiento se han ampliado después de haberse realizado estos estudios.

Recomendación. Nosotros realizamos ecografías anuales en combinación con medición de AFP dos veces al año, a todos los pacientes con hemofilia y hepatitis C crónica, incluso a quienes no se ha diagnosticado cirrosis. Hacemos esto porque la fibrosis sin cirrosis también está relacionada con CHC y porque los actuales métodos diagnósticos (inclusive las pruebas no invasivas) no permiten descartar con certeza la cirrosis. También continuamos la vigilancia en pacientes que han recibido tratamiento eficaz contra el VHC, ya que en la mayoría de ellos no se descartó la cirrosis antes del tratamiento.

Diagnóstico

Aquí se aborda el diagnóstico de CHC en pacientes que presentan un riesgo elevado de CHC a priori; es decir, pacientes con cirrosis por hepatitis C. Las estrategias son diferentes cuando se sospecha la presencia de CHC en un paciente con un riesgo bajo a priori, caso que queda fuera del alcance de esta monografía.

El diagnóstico de CHC es diferente al de casi todos los demás tipos de cáncer ya que no se requiere histología cuando hay factores de riesgo presentes (i. e., cirrosis) y los resultados de las pruebas de imagen son característicos. El CHC recibe exclusivamente sangre arterial a través de las arterias tumorales, por lo que la mayoría de los CHC aparecen hipervascularizados en la angiografía y en el plano arterial de las pruebas de imagen contrastadas. No obstante, esta hipervascularidad no está presente en nódulos displásicos, y en la mayoría de los casos también está ausente en CHC temprano bien diferenciado. Se considera que el diagnóstico de CHC en un hígado cirrótico puede hacerse con certeza cuando una tomografía computarizada (CT por sus siglas en inglés) o una resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) contrastadas muestran realce en el nódulo en el plano arterial y menos realce en el plano venoso (en relación con el tejido hepático circundante). Cuando se comparó con las normas de referencia de exámenes histológicos de un hígado explantado/resecado, biopsia o seguimiento, la tomografía computarizada tuvo una sensibilidad de 68% y una especificidad de 93%. En el mismo meta-análisis, la resonancia magnética tuvo una sensibilidad de 81% y una especificidad de 85% [28]. La ecografía, de gran valor en la vigilancia, no es suficientemente específica para el diagnóstico. Concentraciones elevadas de AFP (e. g.: >500 U L⁻¹) pueden ayudar a establecer el diagnóstico; sin embargo, el incremento a menudo es leve y no permite diferenciar entre un tumor y hepatitis activa. El papel de la tomografía por emisión de positrones de 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET por sus siglas en inglés) es limitado en el diagnóstico inicial ya que solamente cerca de la mitad de los tumores son positivos. No obstante, las pruebas FDG-PET pueden ser útiles para determinar el estadio de la enfermedad [29].

El objetivo de los programas de vigilancia, como se comentó anteriormente, es diagnosticar el CHC en un estadio en el que pueda ofrecerse tratamiento curativo. Cuando hay síntomas, el CHC con frecuencia se encuentra en un estadio avanzado. Tales pacientes presentan enfermedad hepática descompensada que previamente estaba compensada, dolor, pérdida de peso o masa abdominal superior o metástasis en nódulos linfáticos intra-abdominales, pulmones, huesos y glándulas suprarrenales [30].

El método diagnóstico en caso de posible CHC depende del tamaño de la lesión. Las lesiones menores a 1 cm generalmente no son malignas. Los nódulos pequeños abarcan una amplia gama de entidades, algunas benignas, algunas potencialmente malignas, otras evidentemente malignas. Un cuidadoso estudio de las características patológicas y clínicas de pequeñas lesiones nodulares en hígados cirróticos ha demostrado la evolución de lesiones premalignas (nódulos displásicos de bajo y alto grado) a CHC precoz, bien

diferenciado, a CHC moderadamente diferenciado [31]. La AASLD recomienda el seguimiento mediante ecografía de nódulos menores a 1 cm, a intervalos de 3–6 meses. Si permanecieran estables durante dos años puede retomarse la vigilancia habitual.

Las recomendaciones de la AASLD son más complicadas para lesiones mayores a 1 cm. En estos casos se recomienda ya sea CT o MRI. Si la imagen fuera característica, se diagnostica CHC. Si no lo fuera, se utiliza también la otra modalidad. Si el resultado fuera una imagen característica, se diagnostica CHC. Si la segunda prueba tampoco fuera concluyente, se requerirá una biopsia. Varios estudios han validado este método. La principal limitante es que la biopsia con aguja fina no detecta de 30–40% de los CHC [32]. Con frecuencia se requieren varias biopsias. Otros problemas de la biopsia son el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja (2.7% en un reciente meta-análisis [33]) y la dificultad para diferenciar el CHC de nódulos displásicos de alto grado en muestras de biopsia pequeñas. En personas con hemofilia también deben tomarse en cuenta el riesgo de hemorragia y la necesidad de concentrados de factor de coagulación [34].

El sistema de estadios más utilizado para el CHC es el de la clínica *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (Cuadro 1) [35].

Recomendación. Seguimos las recomendaciones de la AASLD para el diagnóstico. La metodología diagnóstica y las indicaciones para la biopsia no difieren de las indicadas para pacientes sin hemofilia.

Tratamiento del CHC

El retiro del(los) tumor(es) antes de su diseminación fuera del hígado es la única opción de cura. Esto puede lograrse mediante resección quirúrgica, ablación local

Cuadro 1. Sistema de estadios de la clínica Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (35)

	CHC	Child-Pugh	OMS estado de desempeño (63)
O, estadio muy temprano	Único, <2 cm	–	0
A, estadio temprano	Único o max. 3 nódulos <3 cm	A, B	0
B, estadio intermedio	Multinodular	A, B	0
C, estadio avanzado	Invasión portal, N1, M1	A, B	1-2
D, estadio terminal		C	>2

o trasplante hepático. Las primeras dos opciones solo pueden considerarse en casos selectos, con uno o dos nódulos y una función relativamente adecuada del hígado cirrótico. El deterioro de la función hepática y de la capacidad regenerativa en combinación con el estado precanceroso del hígado incidirá en un resultado menor al ideal.

El trasplante de hígado es en sí mismo la mejor opción, ya que resuelve la cirrosis y elimina las lesiones tanto malignas como premalignas. No obstante, las características del paciente, la escasez de donantes y la (posible) diseminación del tumor fuera del hígado podrían excluir esta opción. Si la ablación local o la resección no fueran factibles, la mayoría de los centros de trasplante hepático solo aceptan pacientes para trasplante si la carga tumoral no se ubica fuera de los llamados criterios de Milán: una sola lesión CHC ≤ 5 cm o un máximo de 3 lesiones ≤ 3 cm, sin invasión vascular macroscópica, ni nodo regional o metástasis distantes [36].

Las diferentes modalidades de tratamiento se abordan con mayor detalle a continuación.

Resección

Solo una pequeña minoría de pacientes con CHC en el marco de la infección por VHC es buena candidata a la resección debido a que la mayoría tendrá cirrosis y disfunción hepática. Podrían ser elegibles pacientes con cirrosis pero con una función hepática bien preservada, si la bilirrubina y la presión portal son normales. En estos casos, la supervivencia a 5 años puede rebasar el 70%, mientras que en pacientes seleccionados de manera menos rigurosa la tasa de supervivencia a 5 años es alrededor de 50% [37].

La recurrencia del CHC, ya sea una verdadera recurrencia del mismo tumor o un nuevo CHC se observa eventualmente en hasta 70% de los pacientes sometidos a resección. La terapia coadyuvante, antes o después de la cirugía, no disminuye este porcentaje [38]. La información sobre el tratamiento de la recurrencia es escasa, aunque el trasplante de hígado pueda ser una opción en algunos pacientes.

Datos en casos de hemofilia. Solo se han descrito unos cuantos casos de hepatectomía parcial en personas con hemofilia, entre ellos uno en un paciente con inhibidor del factor VIII (FVIII) [39–41]. No se informó de complicaciones.

Recomendaciones prácticas para la hepatectomía parcial. Antes de la cirugía debería descartarse la presencia de un inhibidor del FVIII o FIX. Durante la cirugía, el objetivo de la terapia sustitutiva son concentraciones de FVIII o FIX de entre 80 y 100%. Utilizamos infusión continua en el periodo postoperatorio, con el fin de lograr concentraciones de entre 50 y 80% durante los

primeros 5 días. Después de esto, ya sea prolongamos la infusión continua con concentraciones de entre 30 y 50% hasta 2 semanas después de la operación, o cambiamos a inyecciones en bolo con concentraciones mínimas de 30%. Preferimos la infusión continua mientras los pacientes permanezcan hospitalizados, especialmente en pabellones quirúrgicos en los que el personal de enfermería no está acostumbrado a trabajar con concentrados de factor de coagulación. A menos que existan contraindicaciones (i. e.: enfermedad arterial o mayor riesgo de trombosis por alguna otra causa), también utilizamos ácido tranexámico (1 g tres veces al día) durante los primeros 7 días. El primer día después de la cirugía iniciamos heparina de bajo peso molecular como tromboprolifaxis, si no se hubieran presentado complicaciones hemorrágicas, y la continuamos mientras la concentración de factor se encuentre por arriba del 50%. El paciente debe utilizar medias de compresión durante la cirugía y hasta que se movilice completamente.

Ablación local

La ablación percutánea es una opción curativa para pacientes con CHC pequeño que no puedan someterse a una resección. También se utiliza en pacientes en lista de espera para trasplante de hígado. Se inyecta a los tumores una sustancia química (generalmente etanol) o un transductor que ya sea caliente (ablación por radiofrecuencia o RFA por sus siglas en inglés) o congela las células malignas. La mayoría de los centros habitualmente utiliza inyección de etanol percutánea (PEI por sus siglas en inglés) y/o RFA [42].

En el caso de la PEI, a menudo se requieren múltiples sesiones de inyecciones para lograr el control máximo del CHC, y no funciona tan bien en tumores grandes. En contraste, la RFA es eficaz en tumores más grandes, pero tiene una mayor tasa de complicaciones (entre ellas hemorragias) y es más costosa [42].

Varios estudios han comparado la PEI y la RFA. Un reciente meta-análisis resumió los hallazgos de la siguiente manera: en CHC < 2 cm, no hay una diferencia importante en la tasa de supervivencia con el uso de uno u otro método. En CHC más grandes, la RFA tiene menores tasas de recurrencia y mejores tasas de supervivencia [43]. De manera similar, la AASLD recomienda la RFA por sobre la PEI en tumores > 2 cm.

Hay debate respecto a si la RFA pudiera no ser inferior a la resección en pacientes con CHC < 2 o 3 cm [44, 45]. En países occidentales, la resección sigue siendo la primera opción, aunque en Japón pudiera ofrecerse la RFA como primera elección.

Datos en casos de hemofilia. Los datos publicados sobre ablación percutánea en personas con hemofilia se limitan a una serie de cinco PEI. Antes del

procedimiento se administraron concentrados de factor para lograr concentraciones de FVIII o FIX de 65–100%. Después del procedimiento se mantuvieron concentraciones >40% durante 2 días más. No hubo complicaciones precoces, pero un paciente presentó hemorragia gastrointestinal de origen desconocido en el día 4 [46].

Recomendaciones prácticas para la ablación percutánea. Nuestra práctica es alcanzar concentraciones de 80–100% de FVIII/FIX durante el procedimiento, y después mantener concentraciones por arriba de 50% durante 3 días, y por arriba de 30% durante otros 2 días.

Trasplante hepático

El trasplante hepático en casos de hemofilia tiene la ventaja adicional, además de la posible curación del CHC y la cirrosis, de curar el defecto de la coagulación. No obstante, las indicaciones de trasplante hepático son exactamente las mismas para personas con hemofilia como para otras personas, entre ellas los antes citados criterios de Milán para carga tumoral aceptable. En el estudio que introdujo estos criterios, la tasa de supervivencia a 4 años fue de 5% [36]. En un estudio de revisión retrospectiva multicentro de gran tamaño, los pacientes que cumplieron los criterios de Milán tuvieron una tasa de supervivencia a 5 años de 73%, en comparación con 54% en el caso de pacientes con tumores más grandes o invasión macrovascular [47].

En los casos de trasplante hepático, saber cuál es el tratamiento ideal para un paciente específico no es la única pregunta. Dada la escasez de donantes de órganos, también debe tomarse en cuenta el uso ideal de los hígados cadavéricos disponibles. A fin de lograr una asignación equitativa, los hígados se asignan con base en criterios objetivos (bilirrubina sérica, creatinina sérica, INR), los cuales se combinan en el puntaje del Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (*Model for End-Stage Liver Disease* o MELD) [48]. El puntaje MELD no se calcula fácilmente porque utiliza logaritmos, pero hay calculadoras disponibles en línea (por ejemplo, en el sitio web de la *United Network for Organ Sharing*, <http://www.unos.org>). Luego de algunas discusiones sobre el peso relativo del CHC, a los pacientes se les asignan ahora 22 puntos MELD. El tiempo de espera para un trasplante es considerable, dependiendo del grupo sanguíneo, la lista de espera local y la disponibilidad de órganos a escala local. Algunos pacientes presentan evolución de la enfermedad hasta CHC o mueren mientras están en lista de espera. Esto ha dado lugar al uso de órganos de donantes vivos. En este procedimiento se utiliza el lóbulo hepático derecho de un donante voluntario sano (familiar cercano o cónyuge) [49]. Las ventajas de un donante vivo son menor tiempo de espera y cirugía programada. Un estudio de modelismo demostró que el trasplante de un órgano vivo incrementa la esperanza de vida y la

rentabilidad, en comparación con un trasplante cadavérico, tan pronto el tiempo de espera para el trasplante cadavérico rebasa los 7 meses [50]. Existe una importante desventaja: el riesgo para el donante. Se calcula que el riesgo de complicaciones es de 20–40%, y el de mortalidad es de 0.3–0.5% [49].

Datos en casos de hemofilia. El primer trasplante de hígado exitoso en una persona con hemofilia se realizó en 1985 [51]. Los centros de hemofilia y hepático de Birmingham informaron de una serie de 11 trasplantes en pacientes con hemofilia entre 1990 y 2001. La tasa de supervivencia a cinco años fue de nueve de 11 pacientes (82%). Había información disponible sobre recurrencia del VHC en ocho casos. Dos más presentaron cirrosis al año y a los tres años después del trasplante, respectivamente. Otros cuatro casos presentaron signos histológicos de hepatitis C. La terapia de sustitución de factor de coagulación se administró mediante infusión continua y fue posible detenerla en mediana 36 horas después del trasplante [52]. También se han realizado trasplantes en pacientes con inhibidores del FVIII [53]. En 2005 se informó del primer trasplante de donante vivo a una persona con hemofilia [54].

El trasplante hepático se ha convertido ya en una práctica estándar en pacientes con hemofilia para quienes está indicado este procedimiento. Esto requiere de una estrecha colaboración entre cirujano hepático, hepatólogo, anesthesiólogo y hematólogo.

Recomendaciones prácticas para el trasplante hepático: En nuestro centro, formulamos un plan para el reemplazo del factor antes de anotar a los pacientes en la lista de espera. Este plan está disponible para todos los miembros del equipo, en el expediente electrónico del paciente. En ese momento se excluye también la presencia de un inhibidor, con repetición de pruebas por lo menos cada seis meses (en pacientes de bajo riesgo, generalmente con >1000 días de exposición). Poco antes del trasplante se infunde concentrado de FVIII o FIX, con el fin de lograr concentraciones de 100 y 80% respectivamente. Luego de este bolo inicial se comienza con una infusión continua de 4 unidades por kilogramo de peso corporal por hora. Se mide la concentración de FVIII o FIX antes del inicio de la cirugía. Durante el trasplante, personal del laboratorio está disponible para repetir las mediciones en caso de que la cirugía resulte complicada o la hemostasia sea insuficiente. La concentración de factor se monitorea al final de la cirugía y por lo menos diariamente después de la misma. La disminución de la terapia sustitutiva se guía con base en tales mediciones.

Opciones paliativas

Las opciones paliativas de eficacia comprobada (incremento de la supervivencia) se limitan a quimioembolización arterial transcáteter (TACE por sus siglas

en inglés) y sorafenibe. La AASLD recomienda la TACE en CHC de estadio intermedio (B), según la clasificación de la BCLC, y el sorafenibe en estadio avanzado (C).

En la TACE, la quimioterapia (ya sea doxorubicina o cisplatino en emulsión de lipiodol) se infunde directamente en la arteria hepática. Subsecuentemente se emboliza el vaso sanguíneo usando pequeñas partículas, combinando así daño citotóxico e isquémico al tumor. Un avance reciente consiste en combinar ambos pasos con el uso de partículas embólicas que eluden los fármacos citotóxicos [42].

Después de la TACE se observa necrosis tumoral extensa en la mayoría de los pacientes, con respuestas objetivo en el rango de 20–60% y muy rara vez respuestas completas. La necrosis provoca fiebre, dolor abdominal e íleo, del cual los pacientes normalmente se recuperan en dos días. Se ha demostrado que la TACE mejora la tasa de supervivencia, pero las ventajas obtenidas dependen considerablemente de las características del paciente. En pacientes con enfermedad más avanzada (i.e., estadio C, según la clasificación de la BCLC, particularmente quienes presentan invasión portal) las ventajas no superan el riesgo de complicaciones [42].

Datos en casos de hemofilia. En el estudio para PEI antes citado se describen cuatro casos de TACE en personas con hemofilia [46]. En esta instancia también se usó terapia de reemplazo durante dos días después del procedimiento. Además, no se observaron complicaciones precoces, aunque 2/4 de los pacientes presentaron hemorragia gastrointestinal tardía.

Hemos usado la TACE dos veces, en un solo paciente con hemofilia A severa que había tenido un inhibidor durante mucho tiempo. Recibió tratamiento con factor recombinante VIIa, 90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ por 3 días. Durante el procedimiento y las primeras 12 horas subsecuentes, la dosis se administró cada 2 horas. Posteriormente disminuimos el intervalo entre dosis. El procedimiento no tuvo complicaciones.

En casos de CHC avanzado (estadio C, según la clasificación de la BCLC), el sorafenibe ofrece una ventaja de supervivencia de cerca de 3 meses [55, 56], pero tiene poco efecto en el tiempo de progresión de los síntomas. El sorafenibe es un inhibidor de la multiquinasa que inhibe, entre otros, los factores de crecimiento vascular y derivados de las plaquetas. Se toma por vía oral dos veces al día. Los principales efectos secundarios son síndrome cutáneo mano-pie y diarrea.

Otras terapias

Ninguna otra terapia además de las descritas anteriormente ha demostrado eficacia en casos de CHC. Bastantes estudios han abordado el uso de la medicina

herbal china, principalmente como auxiliar de otras terapias [57]. La mayoría de estos estudios han encontrado un efecto positivo, pero la calidad de los hallazgos generalmente es baja y estos fármacos no se utilizan en la medicina convencional. Un buen número de estudios de calidad ha probado el tamoxifeno. Un meta-análisis llegó a la conclusión de que no tiene efecto en la supervivencia [58].

La presencia de hemofilia no incide en la elección de la modalidad de tratamiento para el CHC. Sin embargo, muchas opciones son invasoras y requieren la experiencia de un centro de tratamiento de hemofilia.

Pronóstico. Los pacientes con CHC en estadio temprano (estadios 0 y A según la clasificación de la BCLC) que pueden recibir tratamiento con fines curativos (resección, trasplante de hígado o ablación) pueden esperar una tasa de supervivencia a 5 años del 50–70% [59].

Si bien el trasplante cura la cirrosis subyacente, no cura el VHC. Hasta ahora no hay estrategias exitosas para evitar la recurrencia de infección por VHC después del trasplante. En la mayoría de los pacientes, el VHC reaparece en el hígado trasplantado, con un desarrollo más rápido de la fibrosis y la cirrosis que en el hígado original [60]. La práctica actual es iniciar un tratamiento con interferón pegilado más rivabirina cuando la fibrosis se ha desarrollado considerablemente [4]. Una vez que aparece la cirrosis postrasplante, la mortalidad es elevada (26% después de 1 año en un estudio con 39 pacientes [61]).

No hay directrices de vigilancia para la recurrencia del CHC después del trasplante. En nuestro centro realizamos ecografía, medición de AFP y radiografía de tórax dos veces al año. La utilidad del seguimiento probablemente sea limitada porque hay pocas opciones terapéuticas para el CHC recurrente o metastático.

En el caso de pacientes que reciben tratamiento paliativo (TACE o sorafenibe), la tasa de supervivencia a 3 años es de 10–40% [59]. Los pacientes que eran candidatos al tratamiento paliativo, pero que no lo recibieron (el brazo de control en ensayos controlados aleatorios) tuvieron tasas de supervivencia a 1 y 2 años de 18 y 7% respectivamente [62]. La mediana de supervivencia de pacientes con CHC avanzado que únicamente se someten a tratamiento sintomático, es <3 meses [59].

Reconocimiento

Este estudio fue originalmente comisionado por la Federación Mundial de Hemofilia y también será publicado en su serie Tratamiento de la hemofilia.

Contribución de los autores

La doctora Meijer redactó el estudio y la doctora Haagsma lo revisó.

Nota de divulgación

Los autores declaran no tener sesgos ni ningún interés que pudiera percibirse como causante de conflicto.

Referencias

- Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM. Managing hepatitis C virus infection. *BMJ* 2009; 338:b2366.
- Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:1191–200.
- Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009; 29(Suppl. 1): 89–99.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335–74.
- Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002; 100:1584–9.
- Posthouwer D, Markis M, Yee TT et al. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis D: an international, multicenter cohort study. *Blood* 2007; 109:3667–71.
- Meijer K, Haagsma EB, Kok T, Schirm J, Smid WM, van der Meer J. Natural history of hepatitis C in HIV-negative patients with congenital coagulation disorders. *J Hepatol* 1999; 31:400–6.
- Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A et al. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. *Blood* 2001; 98:1836–41.
- Thein HH, Yi Q, Heathcote EJ, Krahn MD. Prognosis of hepatitis C virus-infected Canadian post-transfusion compensation claimant cohort. *J Viral Hepat* 2009; 16:802–13.
- Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:557–76.
- Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2589–600.
- Maor Y, Halfon P, Bashari D et al. Fibrotest or Fibroscan for evaluation of liver fibrosis in haemophilia patients infected with hepatitis C. *Haemophilia* 2010; 16: 148–54.
- Kitson M, Roberts S, Kemp W et al. The prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in haemophilia patients infected with hepatitis C using FibroScan. *Haemophilia* 2011; 17: 316–7.
- Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Van Erpecum KJ, De Knegt RJ. Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 25–30.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907–17.
- Lok AS, Seeff LB, Morgan TR et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138–48.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174–81.
- Tradati F, Colombo M, Mannucci PM et al. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1998; 91: 1173–7.
- El Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36: S74–S83.
- Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009; 50: 1142–54.
- Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005–14.
- Wong GL, Wong VW, Tan GM et al. Surveillance programme for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 79–87.
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–22.
- Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 679–90.
- Bolondi L, Sofia S, Siringo S et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251–9.
- Singal K, Singh A, Jaganmohan S et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 192–9.

27. Santagostino E, Colombo M, Rivi M et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003; 102: 78–82.
28. Colli A, Fraquelli M, Casazza G et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 513–23.
29. Khan MA, Combs CS, Brunt EM et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 792–7.
30. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, Kanai T, Shimamoto Y. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990; 66:2174–9.
31. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49:658–64.
32. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35: 254–8.
33. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1592–6.
34. Kessler CM. Update on liver disease in hemophilia patients. *Semin Hematol* 2006; 43: S13–S17.
35. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329–38.
36. 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: 693–9.
37. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434–40.
38. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002; 3: 593–603.
39. Shen SC, Harada A, Kurokawa T et al. Partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a patient with hemophilia: a case report. *Hepatogastroenterology* 1994; 41:283–6.
40. Narushima Y, Ishiyama S, Kawashima K, Shimamura H, Yamaki T, Yamauchi H. Operated hepatocellular carcinoma in two HIV- and HCV-positive hemophilic patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11:207–10.
41. Jones AE, Roy A, Armstrong T, Rees M, Welsh F K. Successful liver surgery in a haemophilia patient with high titre factor VIII inhibitor. *Haemophilia* 2009; 15: 1332–3.
42. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762–73.
43. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 380–8.
44. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82–9.
45. Zhou Y, Zhao Y, Li B et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 78.
46. Toyoda H, Fukuda Y, Yokozaki S, Hayashi K, Saito H, Takamatsu J. Safety and complications of interventional radiology for hepatocellular carcinoma in patients with haemophilia and cirrhosis. *Br J Haematol* 2001; 112: 1071–3.
47. 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: 35–43.
48. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8: 851–8.
49. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346: 1074–82.
50. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33:1073–9.
51. Bontempo FA, Lewis JH, Gorenc TJ et al. Liver transplantation in hemophilia A. *Blood* 1987; 69: 1721–4.
52. Wilde J, Teixeira P, Bramhall SR, Gunson B, Mutimer D, Mirza DF. Liver transplantation in haemophilia. *Br J Haematol* 2002; 117:952–6.
53. Dzik WH, Laposata M, Hertl M, Sandberg WS, Chatterji M, Misdraji J. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2008. A 58-year-old man with hemophilia, hepatocellular carcinoma, and intractable bleeding. *N Engl J Med* 2008; 359: 2587–97.
54. Au WY, Liu CL, Lo CM, Fan ST, Lam CK. Living donor liver transplantation for hepatitis C related hepatocellular carcinoma in a haemophilia A patient. *Haemophilia* 2005; 11: 405–7.

55. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
56. Zhang T, Ding X, Wei D et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 326–32.
57. Cho WC, Chen HY. Transcatheter arterial chemoembolization combined with or without Chinese herbal therapy for hepatocellular carcinoma: meta-analysis. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 617–35.
58. Nowak AK, Stockler MR, Chow PK, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Cancer* 2005; 103: 1408–14.
59. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373:614–6.
60. Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT et al. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 975–83.
61. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32:852–8.
62. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1274–83.
63. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55.



1425 René Lévesque Blvd. W., Suite 1010 Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA
Tel.: +1 (514) 875-7944 Fax: +1 (514) 875-8916
www.wfh.org