



ASOCIACIÓN ARGENTINA PARA EL ESTUDIO
DE LAS ENFERMEDADES DEL HÍGADO

Azcuénaga 1222 - 4to. Piso / C.P. (1115) CABA / REPÚBLICA ARGENTINA
Telefax: (54-11) 4893-2787 / E-mail: secretaria@aaeeh.org.ar / www.aaeeh.org.ar

PÁGINA DE TÍTULO:

“Guía de práctica clínica sobre la prevención, vigilancia, diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma”.

Autores:

Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, Argentina.
Panel de autores de la guía de práctica clínica*.

Datos de contacto:

A.A.E.E.H

Azcuénaga 1222 (1115), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel/Fax: +54 114 893 2787.

E-mail: secretaria@aaeeh.org.ar

***Panel de co-autores de la guía de práctica clínica.**

Federico Piñero, Mario Tanno, Gabriel Aballay Soterias, Eduardo Fassio, Silvia Mengarelli, Andrés Ruf, Adrián Gadano, Melisa Dirchwolf, Nora Fernández, Federico Villamil, Ezequiel Ridruejo, Valeria Descalzi, Margarita Anders, Guillermo Mazzolini, Silvia Borzi, Fernando Cairo, Virginia Reggiardo, Marcelo Silva, Sebastián Marciano, Florencia Perazzo, Mariano Volpachio, Juan Pablo Perotti, Federico Diaz Telli, Juan Carlos Spina, Gustavo Podestá, Eduardo de Santibañes, Lucas McCormack, Martín Maraschio, Cecilia Lagues, Marcelo Amante, María T García de Davila, Ricardo García Mónaco, Guillermo Eiselle, Matías Tisi Baña y Beatriz Ameigeiras.

***Panel de revisores externos, ex-presidentes AAEEH.**

Ezequiel Ridruejo, Eduardo Fassio.

Abreviaturas.

ALT: alanina amino transferasa; HCC: hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular; HBV: hepatitis B virus; HCV hepatitis C virus; IC: intervalo de confianza del 95%, HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa de riesgo; RA: riesgo absoluto; HGNA: hígado graso no alcohólica; ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado. TACE: quimioembolización transarterial; TARE: radioembolización. RFA: ablación por radiofrecuencia; PEI: alcoholización percutánea.

Introducción.

Con el advenimiento de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas del hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HCC) en los últimos dos años, se propone desde la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (A.A.E.E.H) la confección de la guía de práctica clínica para la prevención, la vigilancia, el diagnóstico, estadificación y tratamiento de pacientes con HCC.

Este documento presenta oficialmente las recomendaciones de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (A.A.E.E.H), teniendo en cuenta el Consenso Argentino de Hepatocarcinoma del año 2015 junto con las recomendaciones de un panel de expertos [1]. La presente guía integra dichas recomendaciones junto con la evaluación de la calidad de la evidencia disponible poniendo especial énfasis en la prevención, el tamizaje rutinario, el diagnóstico, la estadificación y las recomendaciones terapéuticas.

El objetivo de la presente guía es dar una herramienta de consulta en la toma de decisiones para el médico generalista, gastroenterólogo, hepatólogo, imagenólogo, cirujano y oncólogo. Esta guía no pretende ser un dogma rígido sino más bien, ser una herramienta para el ejercicio del pensamiento en la toma de decisiones en la práctica diaria.

Materiales y Métodos.

La presente guía de práctica clínica se confeccionó mediante el trabajo conjunto de expertos en distintas áreas de interés convocados desde la A.A.E.E.H desde mayo a noviembre del 2018. Con el objetivo de dar mayor calidad a las recomendaciones, se evaluaron en primer lugar distintas áreas de interés enviadas a distintos grupos de expertos con el fin de responder preguntas de interés clínico relacionadas a problemáticas de pacientes con HCC. Todos los expertos recibieron instrucciones para la confección de breves resúmenes, siendo explícita la exclusión de publicaciones basadas en revisiones bibliográficas u opinión de expertos. Se puso énfasis en la inclusión de trabajos originales, sea revisiones sistemáticas y metanálisis, estudios de intervención controlada o no controlada y estudios observacionales.

Un comité independiente realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en paralelo a aquella evaluada e incluida por cada grupo de expertos. La búsqueda fue realizada prioritariamente en Medline-Pubmed, mediante sistema MESH y a través de otros buscadores como Trip-database y Lilacs. Las búsquedas se realizaron de manera sistemática mediante palabras clave, intentando responder distintas preguntas clínicas estructuradas en población, intervención/exposición, comparador y resultados (PICO).

Se incluyeron para el análisis metarregresiones, revisiones sistemáticas y metanálisis, estudios de intervención controlada y no controlada y estudios observacionales. Asimismo, se incluyeron guías y consensos de otras entidades. Se excluyeron revisiones bibliográficas, reporte o serie de casos y publicaciones de resúmenes solos sin manuscritos completos (abstracts).

La evidencia se organizó acorde a niveles jerárquicos de evidencia mencionados. Se confeccionó una grilla de evaluación de la calidad de la evidencia, evaluando el diseño, la metodología, los resultados y el riesgo de sesgos. Se revisó de manera sistemática la evidencia publicada, se evaluaron los riesgos y beneficios de cada alternativa diagnóstica y terapéutica en cada área de interés para dar sustento al grado de recomendación y niveles de evidencia, poniendo énfasis en la aplicabilidad de dichas recomendaciones en relación a la factibilidad en nuestro país.

La calidad de la evidencia se clasificaron acorde al sistema GRADE (*Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) en calidad alta, moderada, baja y muy baja [2,3] y también considerando guías para ECCA [4], revisiones sistemáticas [5] y estudios observacionales [6]. Si bien las revisiones sistemáticas y metanálisis junto con los estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA) se los considera de calidad alta, se puso énfasis en evaluar sesgos de selección, sesgo de publicación (funnel plot) y heterogeneidad para las revisiones sistemáticas y sesgos de selección, aleatorización, enmascaramiento y sesgos de información para los ECCA. Por otro lado, si bien a los estudios observacionales se los considero de evidencia baja, en los estudios de cohorte prospectivos y en aquellos donde la medida de efecto reportada se asoció a un gradiente-respuesta, se clasificó a la evidencia en calidad moderada. Finalmente, se evaluó el grado de inconsistencia de los resultados en cuanto a las medidas de efecto reportadas y el grado de precisión valorados por los intervalos de confianza (Tabla 1).

Finalmente, para la elaboración final del grado de recomendación, se contempló las recomendaciones enviadas por cada grupo de expertos en consenso con el grupo coordinador general y acorde a la calidad de la evidencia antes mencionada. Se puso especial énfasis en el contexto, factibilidad y disponibilidad de las herramientas diagnósticas y terapéuticas existentes en nuestro país al día de la fecha. Se excluyeron de las recomendaciones enviadas por los expertos cualquier indicio de conflicto de interés o recomendación subjetiva no sustentada en datos objetivos de la literatura.

Acorde a GRADE, se elaboró el grado de recomendación final, la dirección y la fuerza de las recomendaciones según a) balance entre riesgo y beneficio de las intervenciones, b) precisión de las estimaciones acorde a las medidas de efecto y los

intervalos de confianza, c) valores y preferencias de los pacientes y d) el costo de las intervenciones. Como términos generales se utilizó para recomendaciones fuertes “se recomienda” y para las recomendaciones débiles o condicionales “se sugiere”. Tanto las recomendaciones fuertes o débiles se las ordenó “a favor” o “en contra” de una intervención [2].

Organización general.

a. Responsables y Coordinación general: Federico Piñero, Mario Tanno y Gabriel Aballay Soteras.

b. Comisión Directiva AAEEH, Coordinación: Beatriz Ameigieras, Diana Krasniasky, Fernando Cairo.

c. Comité de Expertos Hepatólogos: Eduardo Fassio, Silvia Mengarelli, Andrés Ruff, Adrián Gadano, Melisa Dirchwolf, Nora Fernández, Federico Villamil, Ezequiel Ridruejo, Valeria Descalzi, Margarita Anders, Guillermo Mazzolini, Silvia Borzi, Fernando Cairo, Virginia Reggiardo, Marcelo Silva, Sebastián Marciano.

d. Comité Expertos Oncólogos: Gonzalo Recondo, Florencia Perazzo.

d. Comité de Expertos de Imágenes: Mariano Volpachio, Juan Pablo Perotti, Federico Diaz Telli, Juan Carlos Spina.

e. Comité de Expertos en Cirugía: Gustavo Podestá, Eduardo de Santibañes, Lucas McCormack, Martín Maraschio.

f. Comité de Expertos en Anatomía Patológica: Cecilia Lagues, Marcelo Amante, María Teresa Davila.

g. Comité de expertos en radiología intervencionista: Ricardo García Mónaco, Guillermo Eiselle.

h. Comité de Epidemiología, Evaluación de Calidad de la Evidencia y sistema GRADE: Matías Tisi Baña –consultor-, Federico Piñero, Ariel Izcovich –consultor-.

Se asignó a cada experto en grupos de a pares, áreas de interés en las cuales se les solicitó un escrito o breve resumen, junto con no más de 10 referencias bibliográficas y finalmente una recomendación para la práctica diaria. Luego de recibir todos los documentos escritos, los responsables y coordinadores generales revisaron todos los breves resúmenes consensuando con los expertos cambios y/o modificaciones. El comité de Epidemiología evaluó el nivel de evidencia de cada recomendación acorde al sistema GRADE y su aplicabilidad en nuestro país.

Finalmente, el documento se evaluó de manera independiente por dos ex presidentes de la A.A.E.E.H y un experto en HCC (coordinador general del Consenso

Argentino de Hepatocarcinoma del 2013) y luego se presentó el manuscrito en la Comisión Directiva de la A.A.E.E.H para su evaluación. Se realizaron cambios acorde a las sugerencias recibidas y se presentaron las guías según agenda de la A.A.E.E.H.

Preguntas clínicas de interés.

Se plantean distintas preguntas clínicas para la confección de la presente guía:

- 1) *¿Cuál es la epidemiología del HCC en nuestro país? ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de HCC? ¿Existen subpoblaciones o estratificación del riesgo de desarrollo de HCC? ¿Qué medidas o áreas de mejora se pueden implementar en la práctica diaria para la prevención del desarrollo de HCC?*
- 2) *¿Cuál es la evidencia del tamizaje rutinario del HCC? ¿A quiénes y con qué método debe realizarse? ¿Cuál es su aplicabilidad en la Argentina y qué áreas de mejora se pueden implementar en la práctica diaria para el diagnóstico temprano del HCC?*
- 3) *¿Cómo es el manejo práctico ante un nódulo ecográfico en pacientes con cirrosis o hepatitis B crónica? ¿Cuándo realizar un estudio de imagen, cuándo biopsiar y cuándo continuar con el seguimiento?*
- 4) *¿Cómo realizar correctamente el diagnóstico del HCC por imágenes? ¿Cuáles son los criterios diagnósticos y cómo pueden y deben aplicarse en nuestro país? ¿Son válidos y aplicables los sistemas de criterios diagnóstico por consenso (LIRADS)?*
- 5) *Ante nódulos con criterios no clásicos de HCC, ¿cómo continuar y que herramientas diagnósticas utilizar? ¿Cuál es la utilidad del contraste biliar específico? ¿Es aplicable en nuestro país?*
- 6) *¿Cuál es el valor diagnóstico y pronóstico de la alfa-fetoproteína en suero? ¿Qué biomarcadores se pueden aplicar en nuestro país?*
- 7) *¿Cuál es o son los criterios diagnósticos anátomo-patológicos del HCC? ¿Qué perfil anátomo patológico debiera utilizarse como diagnóstico y pronóstico post tratamientos con intención curativa?*
- 8) *¿Cuál es el sistema de estadificación mejor aplicable para nuestro país? ¿Cuál es el grado de adherencia? ¿Existe posibilidad de mejora? ¿Cuáles son las áreas “grises” y como resolver estas discordancias?*
- 9) *¿Cuáles son los mejores candidatos para ablación terapéutica con alcoholización o por radiofrecuencia?*
- 10) *¿Cuáles son los mejores candidatos para resección quirúrgica?*
- 11) *¿Cuál es la evidencia para el uso de adyuvancia con tratamientos sistémicos pre o post tratamientos con intención curativa? ¿Existen otras opciones terapéuticas en desarrollo?*

- 12) *¿Cómo manejar la recurrencia del HCC luego de tratamientos con intención curativa, ablación percutánea o quirúrgica? ¿Qué opciones terapéuticas pueden aplicarse en nuestro país?*
- 13) *¿Cuáles son los mejores candidatos para trasplante hepático? ¿Existe posibilidad de expansión de criterios de selección? ¿Podemos utilizar otros criterios o biomarcadores en Argentina para una mejor selección de candidatos a trasplante?*
- 14) *¿Cómo evitar la progresión tumoral del HCC en lista de trasplante hepático? ¿Es válido la reducción de estadio o "down-staging"? ¿Se puede aplicar en Argentina? ¿Cuáles son los criterios de elegibilidad?*
- 15) *¿Cuáles son los mejores candidatos para quimioembolización transarterial? TACE, qué procedimiento es recomendable realizar? DEB-TACE, cTACE o TAE? Es alguna superior a las otras?*
- 16) *¿Cuáles son los mejores candidatos para radioembolización transarterial?*
- 17) *¿Qué criterios de evaluación radiológica post tratamientos locorregionales deben utilizarse y consensuarse? ¿Cada cuánto tiempo y con qué metodología debe evaluarse?*
- 18) *¿Cuándo y cómo definir progresión en estadio intermedio? ¿Cuándo si y cuándo no insistir con tratamientos locorregionales? ¿Cómo continuar?*
- 19) *¿Cuáles son los mejores candidatos para iniciar tratamiento sistémico de primera línea? ¿Cuáles son las drogas disponibles y futuras?*
- 20) *¿Cuáles son los mejores candidatos para iniciar tratamiento sistémico de segunda línea? ¿Cuáles son las drogas disponibles y futuras?*
- 21) *Áreas de incertidumbre: ¿Cuál es el rol del tratamiento antiviral de la hepatitis B y de la hepatitis C en la historia natural del HCC? ¿Son aplicables las recomendaciones en pacientes no-cirróticos?*
- 22) *¿Cuál es el rol del hepatólogo? ¿Cómo optimizar la toma de decisiones?*

Resultados.

1. Epidemiología. Impacto en salud pública.

El hepatocarcinoma (HCC) representa un problema creciente para la Salud en todo el mundo. El cáncer hepático primario es el quinto cáncer en frecuencia a nivel global pero asciende al segundo lugar entre las causas de muerte, con más de 800.000 muertes por año. Datos a nivel global demuestran que en Asia, prioritariamente en China y África central, presentan los registros más altos de densidad de incidencia con 98.8 casos cada 100.000 personas/año [7,8]. La epidemiología difiere entre Oriente y Occidente como consecuencia de la distribución regional de los principales factores etiológicos.

En países Asiáticos, donde aproximadamente el 60% de los casos son atribuibles a hepatitis B crónica (HBV), la instauración de la vacunación masiva anti-HBV ha producido una reducción significativa en la incidencia de HCC [9]. Como contrapartida, en varios países occidentales, se ha constatado un aumento significativo en la incidencia y mortalidad asociada al HCC desde la década del '70 en adelante, con un decremento en la incidencia de HCC y mortalidad asociada desde 2009 al 2011 [10]. Estos cambios probablemente sean consecuencia de la progresión a la cirrosis de la gran cohorte de pacientes infectados por hepatitis C crónica (HCV) hace varias décadas; de la ingesta riesgosa de alcohol y de la prevalencia creciente de obesidad, diabetes e hígado graso no alcohólico (HGNA).

Globalmente, durante los últimos años se ha observado una dinámica en cambios etiológicos del HCC como consecuencia de cambios en políticas de salud, vacunación universal de la HBV, introducción de tratamientos antivirales para la HBV y HCV de elevada eficacia y a cambios higiénico-dietarios. Se espera que la incidencia del HCC en el mundo tenga un pico para el 2030 pero se ha estabilizado principalmente en Asia, luego de la implementación de la vacunación universal para la HBV y del control de Aflatoxina en suelos. Como contraparte, en Europa, Norte y Sud América, se espera un aumento de la incidencia prioritariamente a expensas del aumento de casos secundarios a EGNH [11-14], decremento de casos nuevos por HBV o HCV y estabilidad del número de casos secundario a consumo crónico de alcohol [15,16].

La problemática del HCC en nuestro país es poco conocida ya que no se conocen datos poblacionales exactos de la incidencia anual y tampoco el impacto global en la mortalidad. Se estima que en nuestro país la densidad de incidencia es menor de 5.6 por 100.000 personas/año, lo que equivale a rangos intermedios de incidencia anual

comparativa respecto a otras regiones del mundo [7]. Conocer estos datos serían de suma importancia para la aplicación de políticas de salud pública.

1.1.Etiologías.

El carcinoma hepatocelular asienta prioritariamente en más del 90% de los casos, sobre pacientes con hepatopatía crónica avanzada con cirrosis establecida [7,17]. En el 10% de los casos aproximadamente, este cáncer asienta en personas en ausencia de cirrosis o fibrosis hepática avanzada. De estudios observacionales de cohorte prospectivos y retrospectivos se desprende que todos los individuos con cirrosis de cualquier etiología están en riesgo de presentar HCC con un riesgo anual estimado mayor o igual a 1.5%. Comparativamente, la incidencia es ligeramente mayor en las hepatitis B y C respecto a otras etiologías de hepatopatía crónica.

Tanto en Norteamérica como en Europa, las principales etiologías de HCC son la hepatitis C y la cirrosis alcohólica, seguidos por HGNA [11-13,18,19]. Por otro lado, en países Asiáticos, el principal factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer es la infección crónica de la HBV, en donde esta infección es endémica.

En Latino América, existen relativamente pocos datos acerca de las etiologías del HCC, evaluadas desde un marco global regional. En un estudio de cohorte prospectivo, liderado por E Fassio, se observó cirrosis establecida en el 85% de los casos nuevos de HCC [20]. La etiología global más frecuente en este estudio fue la HCV en el 36.6%, seguida del consumo crónico de alcohol 20.4%, la cirrosis criptogénica 14.6%, la HBV 10.8% y el HGNA 4.6% [20]. Datos de otros estudios regionales y por país, reflejan que la etiología del HCC tiene heterogeneidad acorde a qué país uno considere. Por ejemplo, en Brasil, la HBV es causal frecuente etiológico, sobre todo en zona Amazónica [21], mientras que en otros países, como en Chile, el alcohol y el HGNA son etiologías más prevalentes. Recientemente, se ha evaluado en un estudio de cohorte retrospectivo y con mayor número de casos incluidos, las etiologías del HCC en la región observándose que globalmente la HCV y el consumo cónico de alcohol, seguidas por la HBV son las principales causas de HCC en la región [22].

En Argentina, los estudios efectuados han mostrado rasgos demográficos similares a los descritos en Occidente, con género masculino en 72-75% y mediana de edad al diagnóstico de 62 años [23,24]. En más de 90% de los casos, existe una cirrosis subyacente. Las principales causas de cirrosis en nuestro medio fueron la HCV y el alcoholismo crónico. Estos factores estuvieron presentes, solos o combinados, en 76% de 587 casos [23]. En estudios más recientes, la cirrosis por HGNA ha ocupado el 3º lugar, desplazando a la hepatitis B y con una prevalencia relativa creciente. La cirrosis

por HGNA pasó de representar 4% del total de casos en 2009 a 26% en 2015 en un estudio más reciente [24].

1.2. Población en riesgo para el desarrollo de HCC.

Los pacientes que están en mayor riesgo de presentar HCC son los portadores de hepatitis B crónica, hepatitis C con fibrosis avanzada (F3 o F4) y los pacientes cirróticos de cualquier etiología. El riesgo anual estimado en estos escenarios supera el 1.5%. Si bien se ha descrito casos de HCC en distintas hepatopatías crónicas en ausencia de cirrosis (F4), la estimación del riesgo anual en estas circunstancias es incierto. Respecto al riesgo de HCC en fibrosis grado 3, el riesgo establecido con menor incertidumbre es en los pacientes con HCV o HBV crónica. En el resto de las etiologías, el riesgo anual de HCC presenta mayor grado de incertidumbre [15,16]. Globalmente, el HCC es más prevalente en el sexo masculino, sin embargo, en distintos modelos de ajuste por factores etiológicos no se ha asociado al sexo como factor de riesgo [7].

El riesgo de HCC en HCV está bien establecido y depende prioritariamente de la persistencia de la infección [25-27], del grado de fibrosis hepática [28,29] y de la presencia de cirrosis con hipertensión portal o surrogantes [30]. En estudios observacionales de cohorte en pacientes con cirrosis Child Pugh A, sin hipertensión portal o descompensación previa, se ha observado que el HCC es el primer evento de descompensación y la primer causa de muerte en estos pacientes [31]. Existen distintos mecanismos de carcinogénesis de la HCV pero pareciera que el desarrollo de HCC en esta población depende del estado de inflamación crónica y fibrosis hepática [32]. La presencia de hipertensión portal clínicamente significativa con várices esófago-gástricas y recuento de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ han sido variables independientes asociadas al desarrollo de HCC en ECCAs [28,33]. Es importante aclarar que el riesgo del desarrollo de HCC disminuye pero no se elimina completamente luego de la erradicación del virus con el tratamiento antiviral, sobre todo en pacientes con fibrosis avanzada F3 o F4. Esto se ha observado tanto en tratados con esquemas de Interferón [25-27], como en aquellos con tratamiento con drogas antivirales de acción directa [34-37].

El desarrollo de HCC en pacientes con HBV crónica es independiente del grado de fibrosis. Si bien aquellos con fibrosis avanzada se encuentran en mayor riesgo, el virus de la HBV tiene potencial carcinogénesis independientemente del grado de fibrosis. Sin embargo, en portadores crónicos del HBV sin fibrosis avanzada, el riesgo es difícil de individualizar y estimar. Estudios observacionales y distintos ECCAs han asociado distintos factores de mayor riesgo de desarrollo de HCC en HBV. Por un lado, la presencia de Age+, la persistencia de actividad inflamatoria y niveles de ALT elevados, la

carga viral elevada en Age-, mutantes pre Core y la presencia de fibrosis avanzada F3 o F4, son factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de HCC [38]. En Oriente, en estudios observacionales se ha demostrado una relación entre carga viral elevada y mayor riesgo de HCC, particularmente en Age negativos (estudio REVEAL)[38]. En ese estudio se observó un gradiente dosis-respuesta con niveles de DNA y HCC (>10000 copias/ml), ajustado por edad, status Age+ HR 6.9 (IC 95% 4.9;9.5), ALT elevada HR 3.8 (IC 95% 2.5;5.7) y presencia de cirrosis al inicio del estudio HR 14 (IC 95% 9.4;21.0). La cuantificación de niveles de AgS podría ser otra variable para estratificación de riesgo de desarrollar HCC [39], pero este efecto sólo se ha observado en aquellos pacientes con Age- y niveles bajos de DNA viral (<2000 UI/ml) con un HR 13.7 (IC 95% 4.8; 39.3)[40]. Por otro lado, ciertos genotipos como el C y mutante pre-Core han sido asociadas a mayor riesgo de HCC [41].

Varios scores que estratifican el riesgo de HCC en HBV crónica y en ausencia de fibrosis avanzada han sido descritos en Oriente como el REACH score [42]. Variables incluidas en el score son la edad, niveles de ALT, niveles de HBV DNA y status AgE. Sin embargo, su aplicabilidad en población no Asiática no ha sido explorada. En otro estudio de cohorte prospectiva, se evaluó el uso de elastografía para la estratificación del riesgo acorde a valores de kPa: LSM >8 kPa HR 4.1 (IC 95% 1.4;15.6), >13 kPa HR 4.7 (IC 1.4;15.6), >18 HR 5.5 (IC 95% 1.5;20.0) y >23 HR 6.6 (IC 95% 1.8;23.8)[43]. Finalmente, en portadores inactivos de la HBV el riesgo pareciera ser bajo, excepto en aquellos que llegan a este estado de historia de la enfermedad con fibrosis avanzada F3 o F4 [44]. Por otro lado, en Occidente, el riesgo de HCC en portadores inactivos sin fibrosis avanzada ha sido negligible. El único score validado de manera interna y externa es el PAGE-B, que incluye variables como la edad, el género y el recuento de plaquetas [45]. La incidencia acumulativa a 5 años de HCC en pacientes bajo tratamiento con Entecavir o Tenofovir durante al menos por un año fue de 0%, 3% y 17% en pacientes con score ≤ 9 , 10-17 y ≥ 18 , respectivamente. Este score se construyó para predecir el riesgo de HCC excluyendo como covariable la cirrosis; las variables incluidas en el score predictor son la edad, el sexo y el recuento de plaquetas. Si bien el poder de discriminación del modelo fue adecuado con un Harrel c-index >0.80, la especificidad para el corte propuesto de ≤ 9 puntos es menor al 40%, mientras que la sensibilidad es del 100%. Esto determina que el score es útil para descartar con seguridad el riesgo de desarrollar HCC con un score ≤ 9 puntos, pero no para estimar el riesgo en aquellos que presentan un score mayor. Cabe resaltar, de todas maneras, que dentro de la confección del score, un 4% de los que presentaban un PAGE ≤ 9 puntos presentaban cirrosis. Dicho esto, dado que el score no

incluye el grado de fibrosis, podría ser útil únicamente en los pacientes con HBV crónica sin fibrosis o con fibrosis leve [46].

En relación a la asociación del consumo crónico de alcohol y el desarrollo de HCC, se ha observado que el desarrollo de este cáncer en el contexto de alcoholismo crónico no es independiente a la presencia de cirrosis [47]. Si bien al consumo crónico de alcohol se ha establecido como co-factor de riesgo en otras hepatopatías [48-50], el HCC en etilistas crónicos habitualmente se desarrolla en contextos de fibrosis avanzada [51]. En particular, consumos de alcohol diario superiores a 80-120 gramos, la edad de inicio del consumo de alcohol, el sexo masculino, la duración en años de consumo de alcohol y el consumo en ayunas se han asociado a mayor riesgo de HCC [52]. Sin embargo, el desarrollo de cirrosis es el principal factor de riesgo en estos pacientes, sobre todo en aquellos con consumo activo y con signos de hipertensión portal clínicamente significativa o marcadores surrogantes con recuento plaquetario menor a 125.000/m³ [52]. Es importante aclarar que en pacientes con esta adicción, la mortalidad global por el HCC es mayor pero esto es consecuencia del contexto social, menor acceso o adherencia a programas de tamizaje rutinario del HCC y por otro lado, mayor frecuencia de otras comorbilidades [53,54].

Una etiología del HCC con mayor crecimiento en las últimas décadas es el HGNA, en contexto de una pandemia mundial de síndrome metabólico, diabetes mellitus, sobrepeso y obesidad [12]. Si bien el riesgo de HCC pareciera ser inferior comparativamente a la infección crónica por HCV y HBV, dado su elevada prevalencia en la población general, el número de casos incidentes a nivel mundial por HGNA pareciera en aumento en todas las regiones del mundo [11,13,18,24,55]. Si bien se han descrito HCC en HGNA en ausencia de fibrosis avanzada, la estimación real del riesgo anual en ausencia de cirrosis aun es incierto.

1.2. Medidas de prevención del desarrollo de hepatocarcinoma.

Prevención Primaria. Se define prevención primaria a la prevención del desarrollo de hepatocarcinoma, interviniendo antes para evitar el desarrollo de los principales factores de riesgo (Ej: prevención del desarrollo hepatopatías crónicas, transmisión de las hepatitis virales). La medida de prevención primaria del HCC más eficaz es la vacunación universal anti-HBV, como ha sido demostrado en países de elevada endemicidad. En países Asiáticos, donde aproximadamente el 60% de los casos son atribuibles a HBV, la instauración de la vacunación masiva anti-HBV en los recién nacidos en Taiwan ha producido una reducción significativa en la incidencia de HCC en niños y adultos jóvenes [9]. En paralelo, este impacto en salud pública luego de

estrategias de prevención primaria ha permitido la reducción de la mortalidad por hepatocarcinoma en estos países [9].

Otras medidas se enfocan en prevenir la transmisión de HBV y HCV como el control de la bioseguridad en las transfusiones y procedimientos de la salud, uso de protección en las relaciones sexuales y programas globales para evitar el uso de drogas ilícitas. Las autoridades sanitarias deben combatir el consumo riesgoso y excesivo de alcohol y estimular estilos de vida saludables, para prevenir la obesidad, la diabetes y el desarrollo de HGNA.

Prevención Secundaria. Se define prevención secundaria a la prevención del desarrollo de HCC, una vez ya establecido los principales factores de riesgo (Ej: tratamiento etiológico de la hepatopatía crónica para evitar la progresión a cirrosis o incluso la reversión de la misma). Los mejores ejemplos son la supresión viral sostenida (luego de tratamiento con interferón) o mantenida (por medio de antivirales) en hepatitis B y la erradicación viral en hepatitis C, antes del estadio de cirrosis. Una vez instalada la cirrosis, tanto en hepatitis B [46,56-59] como en HCV [25-27,34-37], los tratamientos antivirales reducen en forma significativa pero no abolen completamente el riesgo de HCC.

Distintas revisiones sistemáticas con metanálisis demuestran que la erradicación de la HCV luego del tratamiento antiviral en la era de tratamientos con Interferón se asoció con una reducción relativa de riesgo (RRR) de 76% (IC 95% 69%-82%), con una reducción absoluta del riesgo de HCC (RRA) de 4.6% (IC 95% 4.2;5.0%) para todos los grados de fibrosis. Este efecto fue aún superior en aquellos con fibrosis F3 o F4 con un hazard ratio (HR) de 0.23 (IC 95% 0.16;0.35). La incidencia anual de HCC en pacientes con fibrosis avanzada (F3 o F4) con erradicación viral en la era interferón fue de 1.05% (IC 95% 0.73;1.5%) y de 3.3% (IC 95% 2.6;4.2%) para aquellos sin erradicación viral. Por otro lado, en la era interferón, en aquellos pacientes sin erradicación viral efectiva (sin respuesta viral sostenida, RVS), se evaluó el uso sostenido en el tiempo de interferón en dosis bajas en dos ECCAs con el objetivo de prevención secundaria del HCC [28]. La plausibilidad biológica de esta intervención terapéutica se sustentó en el potencial mecanismo anti oncogénico del interferón. Sin embargo, el estudio HALT-C y estudio EPIC no demostraron beneficio en la prevención terciaria de HCC con esta intervención [28,33,60].

Con el advenimiento de las nuevas drogas orales o antivirales de acción directa de la HCV, inicialmente se ha postulado cierta incertidumbre acerca del riesgo de HCC. Esta alarma fue sustentada en base a estudios de baja calidad metodológica o con poder

muestral insuficiente [61]. Asimismo, la comparación contra cohortes históricas tratadas con esquemas de interferón no pareciera haber sido adecuado, ya que aquellos pacientes tratados con interferón en su gran mayoría presentaban menor grado de enfermedad hepática. El uso de antivirales de acción directa ha expandido la indicación del tratamiento, incluso en contexto de enfermedad hepática avanzada (Child Pugh B o C); siendo ésta una variable confundidora o de ajuste cuando se trata de evaluar factores de riesgo para el desarrollo de HCC. Posteriormente, estudios de cohorte retrospectivos con mayor poder muestral demostraron que la erradicación viral luego del tratamiento con antivirales de acción directa de la HCV tendrían una RRR del 71% con un HR ajustado de 0.29 (IC 95% 0.23;0.37) respecto a aquellos sin erradicación viral post tratamiento. Por otro lado, el riesgo de desarrollar HCC fue mayor en cirróticos sin RVS respecto a aquellos con RVS [34]. Soportando estos datos, de un registro reciente de trasplante hepático en Europa, se evidenció un decremento del 41% de enrolamientos en lista de pacientes con HCC por HCV luego de la introducción de antivirales de acción directa [36]. Finalmente, en un estudio de cohorte prospectivo, se demostró que el uso de drogas antivirales de acción directa no se asociaron a mayor riesgo de desarrollar HCC si no más bien la ausencia de respuesta virológica sostenida (RVS) luego del tratamiento con estas drogas se asoció con un incremento relativo del riesgo de HCC de 9 veces respecto a aquellos con RVS [HR 9.09 (IC 95% 5.2;16.1)][37].

La historia del efecto de erradicación viral y riesgo del desarrollo de HCC también se ha explorado en HBV [46,56-59]. En un metanálisis, el tratamiento de la HBV se asoció con una RRR del 51% para el desarrollo de HCC respecto a aquellos no tratados [57]. En un estudio de cohorte prospectivo en pacientes con tratamiento de al menos 5 años con entecavir o tenofovir, la incidencia del HCC luego de 5 años de tratamiento no disminuyó globalmente, con una incidencia anual global de 1.22% (IC 95% 1.0;1.48). El riesgo de desarrollar HCC no se modificó con el tratamiento en el grupo no cirrótico, siendo bajo pre y post tratamiento, con una incidencia anual durante los primeros 5 años de 0.49% y de 0.47% post 5 años de tratamiento. El efecto en la reducción de la incidencia del HCC en los pacientes con cirrosis fue significativa, con una incidencia del HCC de 3.6% al primer año versus de 1.6% luego de 5 años de tratamiento continuo [46]. El riesgo entonces disminuye pero no se suprime, en particular en pacientes con fibrosis avanzada [59]. El efecto de la reversión de la fibrosis luego del tratamiento de la HBV en relación a la reducción del riesgo de desarrollar HCC aún falta aclararse [56,57]. Pareciera que los portadores inactivos de la HBV, en ausencia de fibrosis avanzada, tendrían menor riesgo de desarrollar HCC [58]. Mientras que la incidencia global anual fue de 0.3% en portadores inactivos y de 2.3% en aquellos

tratados con respuesta viral tratados con análogos; el riesgo anual fue del 6% en portadores inactivos con cirrosis y de 17% en tratados cirróticos. Por lo tanto, aún en portadores inactivos, el riesgo de HCC es elevado, en caso de presentar fibrosis avanzada.

Varios estudios de casos y controles, de cohorte y 2 meta-análisis han demostrado que el consumo de café reduciría el riesgo de HCC en pacientes con hepatitis B, hepatitis C o alcoholismo crónico [62,63]. Sin embargo, la calidad de la evidencia, incluso evaluadas en revisiones sistemáticas con metanálisis han incluido únicamente estudios observacionales, por lo tanto aún dejan cierta incertidumbre de esta intervención debido a distintos sesgos de selección de controles, heterogeneidad en cuanto a la cuantificación del consumo de café y al modelo de ajuste de factores confundidores. En particular, en un metanálisis recientemente publicado, la medida resumen del efecto del café y su asociación con el desarrollo de HCC fue de un RR de 0.50 (IC 95% 0.43;0.58) para consumo de café alto, con grado de heterogeneidad no significativa. Sin embargo, el grado de heterogeneidad fue significativa en aquellos con consumo de café bajo a moderado [63]. La definición en cuanto a la dosificación de café no fue homogénea a través de los estudios incluidos y por lo tanto, si bien pareciera haber una gradiente dosis-efecto, el efecto real de esta intervención aún es incierto.

Una intervención importante no solo en aquellos con cirrosis alcohólica, sino también en todo paciente con hepatopatía crónica con fibrosis avanzada, es la suspensión definitiva de todo y cualquier tipo de consumo de alcohol. Se ha observado un mayor riesgo y una cierta relación dosis-dependiente al consumo de alcohol y riesgo de HCC en el contexto de otras hepatopatías, como por ejemplo en HCV y HBV crónicas [48,50,52,64]. Asimismo, el descenso de peso, el control metabólico de la diabetes y la instauración de hábitos dietarios saludables podrían prevenir el desarrollo de co-factores establecidos para el desarrollo de HCC [65,66].

Prevención Terciaria. Prevención terciaria es el tratamiento etiológico de la hepatopatía o cualquier otra intervención luego de terapia con intención curativa de un HCC, con el objetivo de impedir la recurrencia.

La prevención de la recurrencia del HCC en pacientes con HBV crónica ha sido establecida en distintos estudios de distinta calidad de evidencia. En estudios de cohorte retrospectivos y prospectivos se ha observado asociación entre niveles de DNA y carga viral con el desarrollo de recurrencia del HCC aún ajustando por variables de riesgo del explante quirúrgico [67,68]. En un ECCA del tratamiento con interferón alfa 2b luego de la resección quirúrgica de HCC, no se observó un efecto en la prevención de la

recurrencia del HCC [69]. Por otro lado, el tratamiento sostenido con análogos nucleósidos/nucleótidos y control de la carga viral de la HBV parecieran ser efectivos en reducir el riesgo de recurrencia del HCC [70].

Como contraparte, en la HCV crónica se ha evaluado el tratamiento con interferón convencional y pegilado luego de resección quirúrgica o ablación percutánea del HCC con intención curativa en dos ECCAs [71,72]. En el ECCA de mayor poder muestral incluyendo cirróticos Child A sin hipertensión portal, si bien globalmente no hubo efecto en la en la recurrencia tumoral en rama tratamiento vs control, hubo una menor incidencia acumulativa luego de 2 años de tratamiento sostenido con peg INF [72]. El efecto del tratamiento antiviral con drogas antivirales de acción directa luego de tratamientos con intención curativa del HCC ha sido explorado recientemente en estudios observacionales [61,73]. Si bien se reportó inicialmente una alarmante y no esperado aumento de la recurrencia del HCC del 27.6%, en otros estudios con mayor tamaño muestral no se ha observado este efecto [74]. Cabe resaltar que estos estudios presentan sesgos de selección (heterogeneidad de criterios en cuanto al tipo de tratamiento del HCC), ausencia de rama control adecuados, junto con intervalos de confianza del 95% amplios, lo cual evidencia poder insuficiente para demostrar diferencias en la recurrencia respecto a cohortes históricas. Sin embargo, la dinámica de los eventos, con mayor celeridad de la recurrencia y en algunos casos con mayor agresividad, llaman la atención y debiera ser foco de investigación en los próximos años, idealmente mediante ECCA o cohortes prospectivas con mayor poder muestral.

Recomendaciones y niveles de calidad de evidencia:

1. Todos los pacientes con cirrosis de cualquier etiología, pacientes con hepatitis B o C crónicas y con fibrosis avanzada grado 3 están en riesgo de presentar HCC con un riesgo anual estimado mayor o igual a 1,5%. Por lo tanto, se recomienda ahondar los máximos esfuerzos en identificar precozmente esta población. Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta.
2. Si bien se ha descrito casos de HCC en distintas hepatopatías crónicas en ausencia de cirrosis (F4), excepto en la HCV y la HBV, la estimación del riesgo anual en estas circunstancias es incierto. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.
3. Se recomienda continuar considerando población en riesgo de desarrollo de HCC, a aquellos pacientes con erradicación exitosa de la infección crónica de

la HCV o HBV con el tratamiento antiviral y con fibrosis avanzada grados F3 o F4. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.

4. Se recomienda fomentar la vacunación universal anti-HBV, reducir el riesgo de transmisión de HBV y HCV, disminuir el consumo excesivo de alcohol, educar a la población para atenuar la prevalencia de obesidad e hígado graso no alcohólico. Recomendación fuerte, nivel de evidencia alta.
5. Es importante indicar tratamiento etiológico de pacientes con hepatopatía crónica en forma precoz para disminuir la progresión a la fibrosis avanzada o cirrosis y el riesgo de HCC. Recomendación fuerte, nivel de evidencia alta.
6. Se recomienda el tratamiento antiviral de la HBV con análogos nucleósidos o nucleótidos luego de tratamientos locorregionales o de resección quirúrgica del HCC. Recomendación fuerte, nivel de evidencia moderada a alta.
7. Se recomienda el tratamiento antiviral de la HCV con drogas de acción directa con el fin de prevenir el desarrollo de HCC. Recomendación fuerte, nivel de evidencia baja a moderada.
8. La evidencia disponible no es suficiente para dar una recomendación a favor o en contra respecto a iniciar o no el tratamiento antiviral de la HCV con drogas de acción directa luego de tratamiento locorregional o de resección quirúrgica con intención curativa del HCC (excepto el escenario del trasplante hepático). Recomendación incierta, nivel de evidencia baja.
9. Se sugiere evaluar de manera individual el consumo de café en pacientes con hepatopatía crónica, el cual podría reducir el riesgo de HCC. Recomendación débil, nivel de evidencia baja a moderada.

2. Tamizaje rutinario del hepatocarcinoma.

2.1. Racional para implementar programas de vigilancia.

Para que una enfermedad cualquiera, en este caso oncológica, sea pasible de tamizaje rutinario debe cumplir 3 requisitos fundamentales: 1) Presentar un impacto en la sobrevida con elevada mortalidad en etapas avanzadas, 2) presentar una población definida en riesgo de desarrollarla y 3) presentar una etapa asintomática o silente o período de latencia de manifestaciones clínicas. Por otro lado, un requisito adicional y de suma importancia es que el tamizaje sea factible a través de una herramienta diagnóstica útil, reproducible, adecuadamente sensible y específica e idealmente no invasiva y de bajo costo. En última instancia, el tamizaje consiste en la realización de pruebas diagnósticas aplicadas en pacientes en riesgo –en principios sanos—para distinguirlos de aquellos que probablemente estén enfermos. Estas pruebas deben estar

extensamente validadas, realizarse en intervalos preestablecidos y dirigirse a aquellos pacientes en quienes la detección de la enfermedad pesquisada se traduzca en la reducción de la mortalidad y/o discapacidad asociada a la misma.

Es importante aclarar dos conceptos bien distintos epidemiológicos: el cribado (screening) se refiere a la realización de un test diagnóstico en un solo momento, mientras que el tamizaje rutinario o vigilancia (surveillance) se refiere a la repetición seriada de un test diagnóstico en el tiempo. El tamizaje rutinario de enfermedades oncológicas debiera tener como objetivo principal reducir la mortalidad por cáncer, evitando el falso aumento del tiempo de supervivencia consecuencia del diagnóstico temprano en ausencia de tratamientos curativos (sesgo de anticipación o “lead-time bias”) o del efecto de una biología tumoral “más lenta o benigna” que permita mayor tiempo de detección en período asintomático (sesgo biológico)[75].

El HCC cumple los cuatro pilares o requisitos epidemiológicos para ser considerada una enfermedad pasible de ser pesquisada dentro de un programa de vigilancia, porque:

- 1 Es un importante problema de salud pública.
- 2 Existe una población en riesgo bien definida.
- 3 Su detección en estadios tempranos permite la posibilidad de efectuar tratamientos curativos, modificando la mortalidad global por el cáncer y evitando consecuentemente el sesgo de anticipación o lead time bias.
- 4 El tamizaje se realiza con una herramienta útil, eficaz, aceptado por médicos y pacientes, de bajo riesgo, no invasividad y de bajo costo.

La recomendación y el grado de evidencia para la vigilancia del HCC en pacientes no cirróticos es incierta, no existiendo adecuada calidad de la evidencia, exceptuando aquellos pacientes con HBV y HCV crónica antes mencionados. Al considerar otras etiologías de hepatopatía crónica, la racionalidad de incluir en la vigilancia a pacientes con hepatopatías crónicas progresivas y fibrosis avanzada o grado 3 se basa en:

- 1) La dificultad en la estimación exacta de fibrosis en estadios avanzados (F3-F4). Esto ocurre en la evaluación de la anatomía patológica (heterogeneidad en el muestreo inherente a la toma de biopsia) como en la estimación por pruebas o scores no invasivos.
- 2) El carácter progresivo de la fibrosis hepática, en particular en pacientes con una o más etiologías de hepatopatía crónica, lo que impide determinar con precisión la transición de fibrosis avanzada a cirrosis compensada y por ende el momento de inicio del tamizaje.

- 3) La estimación del riesgo para HCC en hepatitis virales en pacientes con estadios F3 y F4 aún con la inhibición persistente de la replicación viral del HBV y/o erradicación viral del HCV, el riesgo de HCC no está completamente abolido, no existiendo actualmente evidencia para poder recomendar cuándo interrumpir el tamizaje.

2.2. Eficacia del tamizaje rutinario del HCC: reducción de la mortalidad.

La evidencia disponible en relación a la reducción de la mortalidad ajustada por el sesgo de anticipación en el tamizaje rutinario del HCC aún es controvertida. Se sustenta en portadores crónicos de HBV en estudios observacionales prospectivos [76,77] y en tres ECCA de regular calidad metodológica [78-80]. En cirrosis, la evidencia se sustenta en distintos estudios observacionales incluyendo de cohorte prospectivos [81], pero principalmente retrospectivos [82-91] e incluso casos y controles [92,93]. Asimismo, se han publicado distintas revisiones sistemáticas con metanálisis con elevada heterogeneidad clínica y estadística [94,95]. Finalmente, se ha evaluado la costo-efectividad del tamizaje rutinario mediante modelos de Markov [96-101]. A pesar de esta calidad de la evidencia (de baja a moderada), en la actualidad la recomendación es fuerte a favor del tamizaje rutinario del HCC en la población en riesgo (Tabla 2). Además, la realización de un ECCA en cirróticos (rama control equivalente a no tamizaje) no sería ético en la actualidad.

En la HBV crónica, de los resultados de los ECCAs se desprende que la vigilancia para HCC utilizando ecografía hepática más AFP cada 6 meses se tradujo en un aumento en la sobrevida de los pacientes con hepatitis B crónica con una RRR de muerte de 37% (IC 95% 2-59%), a pesar de una adherencia al tamizaje rutinario de 58% en la rama tamizaje [80]. Si bien la incidencia del HCC fue similar en ambas ramas, en la rama intervención el HCC se diagnosticó con mayor frecuencia en etapas tempranas, lo que permitió mayor acceso a tratamiento curativo. Los principales defectos metodológicos de este estudio fueron que la randomización se realizó antes de la firma del consentimiento informado (sesgo de participación), no hubo un claro enmascaramiento en la asignación de ramas y no hubo una clara definición del diagnóstico de HCC. Por otro lado, en el otro ECCA, en la cual se evaluó como test diagnóstico de tamizaje la AFP sola cada 6 meses (test + si AFP >20 ng/ml), si bien se observó un mayor diagnóstico en etapas tempranas, esto no se tradujo en mejor sobrevida [79].

En la población de individuos con cirrosis, se ha asociado una mejor sobrevida con el tamizaje rutinario aún ajustado por el sesgo de anticipación. Esta afirmación se sustenta además en modelos de simulación de Markov aún ajustando por el efecto en la

sobrevida que tiene la enfermedad hepática e independientemente de la disponibilidad de trasplante hepático [102]. El beneficio en sobrevida fue mayor y más costo-efectivo en aquellos pacientes con menor riesgo de muerte por insuficiencia hepática (Child Pugh A y B). A su vez, en distintos metanálisis que incluyeron estudios de cohorte y casos-contróles, la vigilancia se asoció a una mayor probabilidad de detección de HCC en estadios tempranos, acceso a terapias curativas y sobrevida [94,95].

Finalmente, un punto a considerar importante es definir la no implementación de vigilancia de HCC en la población en riesgo como “falla al tamizaje”, para diferenciarlo de “falla al screening o cribado”, en la cual existió adecuada adherencia al programa de vigilancia pero por cuestiones de eficacia de la herramienta clínica, no se realizó el diagnóstico de HCC en estadios tempranos pasibles de tratamientos curativos.

2.3. Comparación de herramientas o test diagnósticos de tamizaje rutinario.

Si bien el objetivo primario de los programas de tamizaje es la reducción de la mortalidad, un segundo objetivo debiera ser la eficacia en diagnosticar tumores en estadio inicial o temprano. El problema de este punto radica en la heterogeneidad en la definición de “falla al screening o cribado” cuando se considera el diagnóstico acorde al BCLC, acorde a criterios de Milán o acorde a tumor único menor de 3 cm de diámetro. En este sentido, la evidencia disponible es heterogénea [81-84,86,103,104]. El panel considera que el objetivo del tamizaje rutinario debiera ser el diagnóstico del HCC como tumor único <3 cm asintomático, en el cual se espera la mejor expectativa de vida y resultados en cuanto a posibilidades terapéuticas con intención curativa [86,105].

Vale aclarar que una herramienta diagnóstica es efectiva en tanto y en cuanto tenga adecuada sensibilidad y especificidad. Es decir, un test muy sensible tiene utilidad clínica con resultado negativo ya que tendrá una gran capacidad para excluir los sanos. En contrapartida, un test específico, es útil con resultado positivo ya que permite confirmar la enfermedad. En la elección de una herramienta diagnóstica también debe contemplarse la prevalencia de la enfermedad en la población a testear y el impacto que tiene diagnosticarla o no diagnosticarla. Un test muy sensible, pero poco específico y con resultado positivo puede generar demasiados falsos positivos con el consecuente sobre implementación de herramientas subsiguientes diagnósticas, y por otro lado, un test poco sensible y muy específico con demasiados falsos negativos pueden tener un impacto en cuanto al error del diagnóstico (incertidumbre diagnóstica) sobre todo en enfermedades con mortalidad alta.

La discusión inicial y extendida hasta nuestros días es la herramienta ideal del tamizaje rutinario. Se han evaluado la ecografía (US), biomarcadores (AFP, DCP) y otras

modalidades de imágenes (tomografía, resonancia magnética nuclear). En relación a la herramienta o test evaluada para el tamizaje rutinario del HCC, todas aquellas evaluadas incluidas la US, la AFP y otras modalidades de imágenes presentan elevada especificidad (>90%) pero variable sensibilidad (60-80%). El uso sistemático y rutinario de TC o RM con o sin contraste como herramientas de tamizaje han demostrado ser menos costo-efectivos que la US semestral. El uso de herramientas de tamizaje con estas modalidades en nuestro país no es recomendable [106,107].

Se ha demostrado la utilidad de la ecografía hepática en un intervalo semestral como estudio de vigilancia en los pacientes con elevado riesgo de HCC en su seguimiento [86,105]. Dado a una relativa baja sensibilidad, una US con test negativo (sin hallazgo de nódulos), no permite con adecuada certeza descartar el diagnóstico de HCC. En contraparte, un test positivo demanda continuar con el algoritmo diagnóstico dado su elevada especificidad (Figura 1). Debe insistirse que la sensibilidad y especificidad de la US se contemplan en el marco de la repetición seriada en el tiempo, con un ideal de 6 meses [86,105]. Sin embargo, la sensibilidad de la US tiene su amenaza dado a que es operador dependiente. Se estima que la falla de cribado de la US es del 34%, siendo mayor cuando se realiza de manera inconsistente o anual [104].

El uso aislado de la ecografía sin adicionar el dosaje de AFP se sustentaba, a pesar de su baja sensibilidad para la detección de HCC temprano (63%), en los resultados de un meta-análisis publicado en el año 2009 que no demostró una mejora en la sensibilidad al agregar este biomarcador [94]. Es de resaltar cuestiones metodológicas en ese metanálisis en el cual reportan una medida de efecto resumen en presencia de elevada heterogeneidad clínica y estadística. Sin embargo, en un nuevo meta-análisis liderado por el mismo autor, la sensibilidad de la ecografía para la detección del HCC en estadios tempranos fue significativamente inferior a la sensibilidad de la ecografía combinada con el dosaje de alfa-feto proteína (45% versus 63%, $P=0.002$). Sin embargo, esto fue a expensas de una caída discreta de la especificidad [95]. Nuevamente, la medida de efecto resumen surge de una elevada heterogeneidad clínica y estadística, sobre todo en la definición de “falla en el screening”.

De la evidencia evaluada se desprende que el uso de AFP como herramienta aislada de tamizaje rutinario es menos eficaz que la US semestral tanto en población con HBV crónica como en cirróticos de cualquier etiología para el objetivo de diagnosticar tumores únicos <3 cm [78,86,92,105]. En segundo lugar, la combinación de US + AFP adecua algo mejor la sensibilidad pero a expensas de un detrimento de la especificidad. Esto es consecuencia de la gran heterogeneidad y falta de consenso en cuanto al corte dicotómico y arbitrario del valor de AFP como herramienta para detectar nódulos

únicos <3cm. Si bien la mayoría de los trabajos establecen como punto de corte para detección un nivel de AFP ≥ 20 ng/ml, este corte carece de adecuada especificidad [92]. El área bajo la curva o poder de discriminación de la AFP como variable continua fue de 0.82; distintos cortes dicotómicos arrojan variabilidad de la sensibilidad y especificidad: AFP >20 ng/ml: S 60% E 90%, AFP >100 ng/ml S 31% E 98.8%, AFP>200 S 22% E 99.4%, AFP >400 S 17% E 99% [92]. Asimismo, en estudios de cohorte y casos-controles anidados en ECCA, la mediana de AFP al diagnóstico de HCC fue significativamente inferior a 20 ng/ml [87,108]. Por otro lado, la utilidad de considerar aumentos dinámicos en los niveles de este biomarcador impresionarían útiles para aumentar la especificidad y disminuir los falsos positivos de la evaluación aislada de la AFP cuando se la considera independiente de la US.

Finalmente, este panel sugiere la utilización del uso de AFP en conjunto con la US semestral, con la idea de solventar aquellas fallas diagnósticas de la US como consecuencia de la menor sensibilidad pero sólo en caso de operadores no expertos. Cabe aclarar que este escenario abre incertidumbre diagnóstica, dado la falta de consenso de valores de corte de la AFP. Como herramienta clínica de tamizaje rutinario la AFP agrega utilidad marginal para el diagnóstico en etapas tempranas e idealmente nódulos únicos <3 cm. Además, valores de AFP>200 ng/ml se han asociado a “falla al screening” más que a mejoría del proceso del tamizaje [104]. Para valores entre >20-100ng/ml existe aún incertidumbre para generar una recomendación a favor o en contra, lo cual la continuidad del algoritmo diagnóstico debiera ser individualizado (Figura 1).

2.4 ¿Cuál es su aplicabilidad en la Argentina y qué áreas de mejora se pueden implementar en la práctica diaria para el diagnóstico temprano del HCC?

La inconsistencia de la repetición rutinaria semestral del tamizaje del HCC es el principal factor de riesgo para la “falla en el tamizaje” [104,109,110]. En un reciente estudio de cohorte dual realizado con datos locales sólo el 58% de los pacientes considerados de alto riesgo con un nuevo diagnóstico de HCC se encontraban bajo vigilancia; menos del 50% de los mismos fueron detectados en estadios muy tempranos o tempranos de HCC de acuerdo con la clasificación de BCLC [111]. Sin embargo, en ese registro la “falla de screening” en aquellos con ecografía semestral rutinaria fue del 32% y 26% cuando se comparó operadores locales versus no-locales al mismo centro. Asimismo, la presencia de la HCV+ OR 1.92 (IC 95% 1.23;2.88) y signos de hipertensión portal OR 1.61 (IC 95% 1.02;2.53) se asociaron a haber presentado mayores chances de haber sido tamizado rutinariamente. Sin embargo, no se han reportado factores socio-

culturales vinculados al fallo en la vigilancia de HCC en Argentina pero este panel sugiere ahondar esfuerzos en la adherencia a la repetición y ejecución efectiva de programas de tamizaje rutinario. Se sugiere que idealmente las US sean realizadas por operadores expertos, mientras que el uso de AFP podrá balancear el déficit de la justeza diagnóstica en casos no factibles de esta situación ideal. Si bien se ha descrito que la presencia/tipo de cobertura médica en Argentina puede modificar el acceso al tratamiento con antivirales directos en HCV [112], no existen reportes de la influencia de la atención o cobertura médica en la vigilancia del HCC.

Recomendaciones (Tabla 2):

1. Se recomienda la vigilancia semestral del HCC en población en riesgo mediante la realización de una ecografía hepática, en manos de profesionales experimentados. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.
2. Se recomienda no utilizar la AFP como herramienta de tamizaje rutinario en ausencia de la realización de US semestral. El uso de AFP junto con US semestral tendría utilidad en aquellas circunstancias en las cuales la sensibilidad de la US se vea amenazada, sea por operadores no expertos u otra circunstancia. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.
3. No se recomienda la utilización como herramientas de tamizaje la TC y RM. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada a alta.
4. Se recomienda el tamizaje rutinario del HCC en:
 - a) En cirrosis compensada, Child Pugh A o B, independientemente del causal etiológico de la misma. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.
 - b) En cirrosis descompensada o Child Pugh C, candidatos o en lista de trasplante hepático. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a muy baja.
 - c) En hepatitis B crónica o con antecedentes familiares de HCC. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada a alta.
 - d) En pacientes con HBV crónica, en ausencia de fibrosis avanzada o en antecedentes familiares de HCC, se sugiere evaluar el score de PAGE-B. De presentar un score ≤ 9 puntos se sugiere individualizar la no implementación de tamizaje rutinario de HCC en estos casos. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja a moderada.
 - e) En pacientes con fibrosis avanzada F3 o F4 secundarios a HCV o HBV, se recomienda continuar realizando tamizaje rutinario a pesar de la erradicación o

control virológico luego de tratamientos antivirales. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.

f) En pacientes con fibrosis avanzada (F3 escala METAVIR) no secundaria a HCV o HBV, se sugiere realizar tamizaje rutinario independientemente de etiología. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

3. Algoritmo propuesto de diagnóstico del hepatocarcinoma.

La aparición de un nódulo ecográfico implica el riesgo de desarrollo de HCC por lo que es necesario establecer una estrategia u algoritmo diagnóstico. En primer lugar, deberá considerarse en conjunto el resultado de US y de AFP (Figura 1).

Ante hallazgo de nódulos ecográficos (test US positivo), el tamaño del nódulo es el primer punto a tener en cuenta, las lesiones menores a 1 cm tienen baja probabilidad de ser un HCC al momento del diagnóstico [113], por lo cual se sugiere repetir el estudio a los 3 meses y en caso de detectar cambios (aumento de tamaño) se realizará un estudio por imagen trifásico (TC o RM) con contraste endovenoso. Si el tamaño del nódulo supera o es igual a 1 cm, se deberá realizar un estudio con contraste trifásico dinámico, incluyendo fase sin contraste, fase arterial, fase portal y en tiempos tardíos para la correcta visualización del dinamismo del tumor con el contraste. De no realizarse adecuadamente con estos tiempos, se recomienda no tomar ninguna decisión terapéutica-diagnóstica sin antes repetir el estudio y realizarlo de manera correcta [114].

Ante ecografía no realizada por expertos y en ausencia de hallazgo de nódulos ecográficos se sugiere evaluar el valor de AFP pareado con la US. De presentar un valor entre 20 y 100 ng/ml, se sugiere repetir ambos estudios nuevamente, la US idealmente con un operador experto. En caso de US negativa y valor de AFP >100 ng/ml se sugiere repetir pareados ambos US y AFP o directamente realizar un estudio de imágenes trifásico dinámico.

La tomografía axial computada (TC) con contraste IV y la resonancia magnética abdominal (RM) con gadolinio cuatrfásicas (sin contraste, fase arterial, fase venos y fase tardía) son las opciones disponibles para el inicio de un algoritmo diagnóstico frente a la aparición de un nódulo ecográfico [114-117]. En cuanto a la elección de cual estudio realizar (TC o RM), hay estudios que demuestran que la RM tiene mayor sensibilidad a igual especificidad en lesiones de menor tamaño, comparada con la TC (62% vs 48%) y similar en nódulos mayores a 2 cm (95% vs 92%)[118,119]. Sabemos que en nuestro medio la disponibilidad de ambas técnicas no es la misma ni uniforme en todo el país, por lo que ambos estudios son de elección para el inicio diagnóstico y debería

recomendarse una u otra modalidad acorde a la experiencia individual del centro. El uso de ecografía con contraste (Método CEUS) para el diagnóstico y seguimiento del HCC no se trata en esta guía de práctica clínica ya que aún no está disponible en nuestro país.

Luego de realizar el estudio trifásico dinámico, sea TC o RM, si la lesión presenta un comportamiento vascular típico se establece el diagnóstico de HCC con una especificidad diagnóstica superior al 95% únicamente en casos de HBV crónica o cirrosis de cualquier etiología. Este comportamiento vascular dinámico no es diagnóstico fuera de este escenario clínico, ya que el pre test o likelihood de ser un HCC es menor. Por este motivo, fuera de la cirrosis o HBV crónica todo tumor debe biopsiarse.

Si luego de realizar el estudio trifásico en HBV crónica o cirrosis, si el nódulo es incharacterístico, se podrá repetir el estudio contrapuesto. Si se ha iniciado con TC, debiera realizarse RM trifásica y viceversa. Se sugiere antes de repetir o realizar estudios adicionales, reevaluar las imágenes exhaustivamente. Ante nódulos de comportamiento vascular atípico y no concluyentes de HCC, se sugiere considerar la opción del uso de RM con contraste hepato específico. Si luego de repetir el estudio con técnica adecuada, la lesión sigue siendo incharacterística se recomienda realizar una biopsia de dicha lesión. Si el resultado de anatomía patológica no es concluyente, se recomienda revisar nuevamente las imágenes, revisar o enviar a centros de mayor complejidad dichos estudios y revisar el resultado de anatomía patológica.

Finalmente, ante el diagnóstico de HCC definido por imágenes, no se recomienda la realización de biopsia tumoral para la certificación diagnóstica ni pronóstica tanto para la decisiones diagnósticas y terapéuticas sucesivas de manera rutinaria. Se recomienda la estadificación por imágenes con tomografía axial computada de tórax con o sin contraste, centellograma óseo corporal total y valor de AFP.

Recomendaciones (Figura 1):

1. Se recomienda considerar como test ecográfico de tamizaje positivo (test +) cuando se observa un nódulo mayor o igual a 10 mm en la ecografía en la población en riesgo. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Ante test ecográfico positivo, realizar una TC o RNM con contraste endovenoso, trifásica dinámica. Se recomienda ahondar los resultados de imágenes ante nódulos incharacterísticos de HCC, revisando las imágenes como primer medida. De persistir, se recomienda realizar el estudio de imagen contrapuesto al inicial, trifásico-dinámico. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

3. Se sugiere de persistir hallazgo no característico de HCC, la evaluación individual de riesgo-beneficio y preferencias del paciente en realizar biopsia del nódulo o estudio de RNM con contraste biliar específico. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.
4. Ante test negativo ecográfico inicial realizado por operadores no expertos o desconocidos, se sugiere evaluar valor de AFP pareado. Se recomienda en estos casos, ahondar esfuerzos por repetir US con operadores expertos. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.
5. Con test negativo ecográfico realizado por operadores no expertos: ante valor de AFP <20 ng/ml, se sugiere continuar con vigilancia habitual semestral, idealmente con operador US experto. Ante valor de AFP entre 20 y 100 ng/ml se sugiere repetir AFP y US pareados dentro de las 4 semanas (idealmente con operador experto). Ante valor de AFP >100 ng/ml y US negativa con operador no experto, se sugiere estudio con contraste trifásico dinámico. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

4. Diagnóstico no invasivo del hepatocarcinoma.

El diagnóstico no invasivo del HCC en pacientes definidos como población en riesgo puede efectuarse mediante tomografía computada con múltiples detectores (TCMD) o resonancia magnética (RM) de alto campo, ya sea 1.5 Tesla (T) o 3T con contraste endovenoso y estudio multifásico hepático que debe incluir fase arterial, fase portal y fase tardía o de equilibrio. Múltiples estudios y meta análisis se han efectuado desde su aceptación inicial en 2001 hasta la actualidad, con valores de especificidad de 85-100% para diagnóstico de HCC ante la presencia de un nódulo mayor o igual de 10 mm que muestra realce en fase arterial, que debe ser homogéneo y no en anillo, y lavado en fase portal o tardía (no periférico) [114,115,120-123]. La presencia de realce de una pseudocápsula periférica en fase tardía [124] o crecimiento en un determinado periodo de tiempo (6 meses) en un nódulo que muestra realce en fase arterial son también criterios a considerar para realizar el diagnóstico de HCC.

Tanto la TC como la RM tienen similar sensibilidad para nódulos mayores de 20 mm (TC 92% y RM 95%) aunque la RM ha mostrado ser superior para nódulos menores de 20 mm con una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 83% (67% y 76% respectivamente para la TC) [118,119]. Los nódulos menores de 10 mm no deben ser considerados como focos de HCC, dado que la especificidad del diagnóstico de HCC por imágenes es menor en estos casos.

Sin embargo, la presentación típica con refuerzo arterial y lavado en fase portal puede no estar en algunos HCC. De hecho, mientras que el refuerzo arterial es un signo más frecuente en HCC, el lavado en fase portal puede no estar presente sobre todo en nódulos <2 cm de diámetro. Existen otras características auxiliares que pueden utilizarse en RM para orientar el diagnóstico de HCC de un nódulo en un hígado cirrótico: arquitectura en mosaico, nódulo en nódulo, grasa intralesional, hemorragia intralesional, realce en corona, hiperintensidad en T2 e hiperintensidad en difusión (estos 2 últimos solo detectables mediante RM). Dado que estos signos no están presentes en la mayor frecuencia de HCC, su sensibilidad es baja, y cuando se los comparó pareados a la presencia de refuerzo arterial y lavado en fase portal, no mejoró la especificidad diagnóstica en nódulos menores a 20mm [118]. Por lo tanto, su hallazgo ante nódulos típicos de HCC no agrega valor diagnóstico y su evaluación ante nódulos no típicos de HCC deben valorarse en conjunto con expertos en imágenes

Para nódulos con refuerzo arterial pero sin claro lavado en fase portal o tardía, la RM con contraste hepato o biliar-específico (ácido gadoxético) puede ser útil para descartar malignidad. Esta modalidad de estudio diagnóstico tiene la particularidad de que el 50% de la dosis administrada es captada por los hepatocitos funcionantes y eliminada por vía biliar (el 50% restante es eliminado por vía renal como el gadolinio convencional). Se debe tener en cuenta que ciertos factores bioquímicos (ej: bilirrubina directa elevada) pueden alterar o modificar el grado de captación de este contraste y por ende, la señal en del parénquima hepático. Su utilización permite aumentar la sensibilidad para el diagnóstico de HCC de comportamiento atípico (con refuerzo en fase arterial y sin lavado en fase portal) a expensas de reducción de la especificidad. Si bien la mayoría de los HCC se van a presentar hipointensos en fase hepatobiliar (20 minutos), la ausencia de captación del ácido gadoxético en realidad es un hallazgo que sugiere malignidad (hipointensidad en fase hepato-biliar). El lavado o wash-out clásico del HCC, en RM con contraste hepato específico debe solo evaluarse en fase portal. Al utilizar contraste hepatoespecífico no se debe evaluar la presencia de lavado durante la fase tardía o de equilibrio (3-5 minutos) ya que en la misma puede existir un pseudolavado manifestado por el aumento de señal del parénquima hepático circundante que comienza a captar el contraste hepatoespecífico. Por tal motivo esta fase se redenomina fase transicional. La ausencia de lavado en fase portal no debe ser reemplazada por la señal hipointensa de la lesión en las fase hepatobiliar o transicional, ya que este hallazgo en RM con contraste hepatoespecífico tiene menor especificidad para HCC respecto a las modalidades clásicas de TC o RM trifásicas. Por lo tanto debe utilizarse como un criterio auxiliar y no como un criterio mayor en favor del diagnóstico de HCC dado que tampoco

mejora la especificidad ante los signos típicos de HCC [114,115,123,125]. Esto se debe a que tanto el HCC como el colangiocarcinoma, nódulos displásicos de alto grado o metastasis pueden presentar ausencia de captación del ácido gadoxético. Dado que aumenta la sensibilidad a expensas de un detrimento de la especificidad, su utilidad clínica resalta con test negativo, excluyendo con cierta seguridad el diagnóstico de “malignidad” (ver módulo siguiente y Figuras 1-2).

Para reducir la variabilidad inter observador radiológica en la interpretación de todos estos hallazgos y mejorar la comunicación de los mismos a través de un reporte radiológico estandarizado, el Colegio Americano de Radiología (ACR) impulsó en 2011 una guía denominada LI-RADS (liver imaging reporting and data system) [115] basada en un algoritmo que permite clasificar a las lesiones en 5 categorías tomando en cuenta su comportamiento imagenológico para determinar la probabilidad de benignidad o malignidad de dicha lesión: LR1 (benigna), LR2 (probablemente benigna), LR3 (probabilidad intermedia de HCC), LR4 (probable HCC), LR5 (definitivamente HCC)(Figura 2). La evidencia sustenta que el refuerzo arterial homogéneo de la lesión (no en anillo) tiene una sensibilidad 74% y una especificidad baja para HCC, sobre todo para nódulos <20 mm de diámetro. La presencia de lavado portal o tardío sumado al refuerzo en fase arterial mejora la especificidad diagnóstica global del HCC pero empeora la sensibilidad en nódulos <20 mm, dado que el lavado es menos frecuente en nódulos pequeños [126].

Dado que este sistema es dinámico, desde aquel momento varias actualizaciones se han efectuado hasta llegar a la versión actual (LIRADS V 2018) [115] que ha sido aceptada por la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD)[127] y mencionado en la guía Europea [128]. Es importante remarcar que este método solo debe aplicarse en pacientes cirróticos, con hepatitis crónica por virus hepatitis B o en pacientes que tienen o tuvieron HCC. No debe aplicarse en pacientes sin cirrosis o en aquellos con desordenes vasculares (hemorragia telangiectásica hereditaria, síndrome de Budd-Chiari, trombosis crónica de vena porta, congestión cardíaca o hiperplasia nodular regenerativa difusa) [115,129]. El LIRADS categoriza lesiones observadas en pacientes con cirrosis: LIRADS 1 o definitivamente benignas, LIRADS 2 probablemente benignas, LIRADS 3 (probabilidad intermedia para HCC), LIRADS 4 (probable HCC), LIRADS 5 (HCC definido), LIRADS M (lesión maligna, sea HCC o colangiocarcinoma intrahepático) y LIRADS-TIV (HCC con invasión vascular tumoral). Recientemente, se ha validado el LIRADS en una cohorte retrospectiva Italiana pero evaluando el LIRADS con ecografía con contraste [130].

EL LIRADS determina probabilidades de que un nódulo sea HCC definitivamente, altamente probable o con probabilidad intermedia. Mientras que en el LIRADS 4 la probabilidad es alta [131], el LIRADS 3 representa una probabilidad intermedia [131,132]. Estos hallazgos deben eventualmente ser de utilidad para evaluar el seguimiento en el tiempo o la realización de biopsia del nódulo para confirmar o descartar el diagnóstico de HCC en estos casos. Por este motivo, aún debe considerarse el algoritmo diagnóstico sugerido en la Figura 1 y utilizarse el LIRADS como canal o herramienta de homogeneización del reporte radiológico [114]. En definitiva, el mismo consenso LIRADS en el 2014 aclara que para las categorías LIRADS 2, 3 ó 4 se deberá considerar una discusión diagnóstica en un escenario multidisciplinario [133]. Asimismo, y dado la probabilidad pre-test, es recomendable considerar para los nódulos LIRADS 3 y 4 la confirmación histológica mediante un biopsia dirigida o en casos en los cuales esto no sea factible considerar un seguimiento más estrecho con imagen trifásica dinámica (Figura 1).

Finalmente, el uso sistemático y rutinario de la Tomografía por Emisión de Positrones o PET-TC para el diagnóstico o estadificación del HCC no es recomendable. Se requiere de mejor calidad de evidencia para recomendar sistemáticamente su uso como herramienta diagnóstica o pronóstica [114].

Recomendaciones:

1. Se recomienda efectuar para realizar el diagnóstico de HCC por imágenes la tomografía computada con múltiples detectores (TCMD) o resonancia magnética (RM) de alto campo ya sea 1.5 Tesla (T) o 3T con contraste endovenoso y estudio multifásico hepático que debe incluir fase arterial, fase portal y fase tardía o de equilibrio. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Se recomienda definir como diagnóstico de HCC en la población en riesgo, cuando se observe la presencia de un nódulo mayor o igual de 10 mm que muestre realce homogéneo en fase arterial y lavado en fase portal o tardía (características típicas de HCC). Un solo método (TC o RM) con un nódulo mayor de 10 mm con características típicas de HCC es suficiente para hacer diagnóstico y no requiere de confirmación histológica. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. Se sugiere evaluar ante nódulos con refuerzo arterial pero con lavado dudoso en fase portal o tardía, signos que aumentan discretamente la especificidad diagnóstica como son la arquitectura en mosaico, nódulo en nódulo, grasa intralesional, hemorragia intralesional, realce en corona, hiperintensidad en T2 e

hiperintensidad en difusión (estos 2 últimos solo detectables mediante RM).
Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada.

4. Se sugiere ante nódulos de comportamiento no típico de HCC, evaluar éstos con RM con contraste hepato-específico como opción alternativa o previa a biopsia tumoral dirigida. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

5. Se recomienda informar de manera descriptiva y explícita el comportamiento de cada nódulo en imágenes trifásicas, además de adoptar el sistema LI-RADS para reducir la variabilidad del reporte radiológico. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

4. Diagnóstico anátomo-patológico del hepatocarcinoma.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) en el diagnóstico de lesiones nodulares hepáticas está indicada cuando los hallazgos clínicos, de imágenes y de laboratorio no son concluyentes (Figura 1). Es una técnica de elección porque permite obtener una rápida información sobre la muestra. Lo ideal es realizarla con control por patólogo para asegurar la calidad del material. Los criterios cito-histológicos para el diagnóstico probable de HCC incluyen la presencia de moderada a alta celularidad, ausencia de células de conductos biliares, células poligonales con citoplasma denso, núcleo central y nucléolo prominente, células aisladas o en grupos tridimensionales y células endoteliales sinusoidales rodeando grupos de células. Para el diagnóstico citológico del HCC es necesario la evaluación por patólogo-citólogo experto en el diagnóstico citológico de HCC. La variabilidad inter-observador hace que esta técnica sea poco utilizada en nuestro país.

La biopsia tumoral dirigida bajo ecografía o tomografía es una técnica de elección cuando las imágenes no son concluyentes (Figura 1). Debe realizarse acorde a algoritmos diagnósticos adecuados y no de manera rutinaria para confirmación diagnóstica del HCC, ni de evaluación pronóstica fuera de un protocolo de investigación clínica y luego de firma explícita de consentimiento informado.

Las características histomorfológicas clásicas del HCC son: trabéculas de más de 3 células, de linaje hepatocítico, con atipia citológica, invasión vascular y pérdida de la trama de reticulina. Se recomienda describir en los informes anátomo patólogos los patrones histoarquitecturales y variantes citológicas incluyendo:

- *Gradación del HCC*: Se recomienda utilizar la gradación microscópica por las características nucleares (Edmondson y Steiner) y la diferenciación histológica (WHO 2010). El AJCC Cáncer Staging Manual, 8th ed. propone una gradación de 4 pasos: G1: Bien diferenciado, G2: Moderadamente diferenciado, G3: Pobremente diferenciado, G4:

Indiferenciado. La categoría de indiferenciado se reserva para tumores que no muestran obvia diferenciación hepatocelular ni por morfología ni por inmunohistoquímica.

- *Clasificación del HCC* acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS): Carcinoma hepatocelular, Carcinoma fibrolamelar, Carcinoma indiferenciado.

- Patrones arquitecturales: Trabecular, Acinar o pseudoglandular, Sólido o Compacto, Escirro.

-Variantes citológicas: Células pleomórficas, células claras, células sarcomatoides

- Subtipos microscópicos de HCC: La clasificación actual de la OMS de los tumores hepáticos distingue entre HCC, colangiocarcinoma (CC) y HCC-CC combinados, con o sin expresión de marcadores de células madre/progenitoras.

Se ha descrito una variante indiferenciada (Grado IV) el cual puede expresar marcadores de células progenitoras CD117, BerEp4 y CD56.

- Subtipos macroscópicos de HCC: HCC pequeño: menor de 20 mm de diámetro, que puede ser *temprano*, vagamente encapsulado, o bien diferenciado y *progresado*, bien encapsulado o moderadamente diferenciado. HCC de tipo masivo: masa única, que compromete un lóbulo completo. HCC tipo nodular: masa única multinodular. HCC difuso: múltiples nódulos que semejan cirrosis.

-Por el tipo de progresión o crecimiento: Expansivos, bien delimitados, generalmente encapsulados. Infiltrativos, pobremente demarcados, no encapsulados.

-Hepatocarcinoma fibrolamelar: Ocurre en adolescentes y adultos jóvenes, y en hígados no cirróticos. Macroscópicamente: nódulos con cicatriz estrellada, deprimida y central. Microscópicamente: constituido por grandes células de bordes bien definidos, con citoplasma oncocitoide, con cuerpos pálidos, dispuestos en trabéculas separadas por bandas de tejido colágeno.

Inmunohistoquímica para el diagnóstico del HCC clásico. Se recomienda realizar triple marcación con Glypican 3, Heat Shock Protein 70 y Glutamina Sintetasa [134]. El resultado positivo de al menos dos de tres marcaciones presenta una sensibilidad del 60% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de HCC en cirrosis [134]. *Glípican 3* es un proteoglicano de la superficie celular. Patrón de tinción citoplasmático. *HSP70* es una proteína de stress y un potente factor anti apoptótico. Se halla sobre expresada en HCC. *Glutamina sintetasa*: está relacionada con mutaciones de la B catenina. Se halla sobre expresada en HCC. Hepar 1: Marcador de estirpe hepatocítica. Marca tanto en hepatocitos normales como neoplásicos. Citoqueratinas: De bajo peso molecular como la CAM5.2, las citoqueratinas 8, 18 y CK/7-19. CD34: Positivo en sinusoides capilarizados

La evaluación molecular del HCC no forma parte de la evaluación rutinaria anatómico patológica y debiera ser parte de un marco de investigación bajo una pregunta clínica puntual, con previo firma de consentimiento informado. La heterogeneidad genética deberá teniendo en cuenta la diversidad fenotípica (cambios epigenéticos, metilación DNA) y microambiente (hipoxia, stress oxidativo).

Recomendaciones:

1. Se recomienda la evaluación a través de citopatólogos expertos en caso de PAAF para la confirmación diagnóstica del HCC en caso de diagnóstico imagenológico no confirmatorio. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.
2. Se recomienda realizar triple marcación con Glypican 3, Heat Shock Protein 70 y Glutamina Sintetasa. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.

5. Utilidad clínica de la alfa-fetoproteína en suero y otros biomarcadores.

La alfa-fetoproteína (AFP) es el único test serológico que ha cumplido las cinco fases de desarrollo como biomarcador en HCC. La eficacia del dosaje de AFP como test diagnóstico en HCC se encuentra afectada por la etiología de la enfermedad subyacente, la etnia de la población evaluada, la prevalencia regional de esta neoplasia, el tamaño y biología tumoral. En una revisión sistemática que analizó la eficiencia de biomarcadores para HCC en cirrosis se determinó que el valor de corte de 200ng/ml en AFP presenta la mayor razón de verosimilitud positiva o precisión diagnóstica para HCC; el área bajo la curva (AUROC) de este método diagnóstico fue de 0.64 [135]. La baja eficiencia de este método en un rol diagnóstico se refleja en reportes de falsos negativos (valores menores a 20ng/ml) en el 46% de lesiones confirmadas como HCC por imágenes [136]. A su vez, la especificidad de la AFP ha demostrado no ser idónea en el diagnóstico diferencial de colangiocarcinoma intrahepático y HCC. Por estos motivos, la AFP no es actualmente considerada como un requisito necesario para el diagnóstico de HCC.

El valor pronóstico de la AFP ha sido extensamente reportado. En una revisión sistemática que analizó más de 70 estudios y 23000 pacientes, la AFP fue un robusto indicador de sobrevida en pacientes con HCC, junto con el tamaño tumoral, estadio de Child-Pugh y trombosis venosa tumoral [137]. Al considerar las diferentes modalidades de tratamiento para HCC, la AFP impresiona ser un marcador de utilidad en la mayoría de los escenarios terapéuticos. Este biomarcador ha demostrado ser un predictor independiente de recurrencia tumoral y sobrevida en pacientes con cirrosis sometidos a resección hepática [138,139], ablación por radiofrecuencia [140-142], progresión

radiológica post quimioembolización transarterial selectiva [143,144] e inclusive previo al inicio del tratamiento sistémico de primera línea (sorafenib)[145], así como también ha sido modificador del efecto en algunos ECCAs en segunda línea [146].

Sin embargo, la AFP como herramienta útil en la toma de decisiones en la evaluación de la respuesta tumoral luego de la realización de tratamientos específicos requiere de mayor calidad de la evidencia. Dado la gran heterogeneidad clínica en la definición de cortes binarios o dicotómicos utilizados en los estudios publicados, mayoritariamente de cohorte retrospectivos, hace que el uso de AFP en la evaluación de respuesta al tratamiento sea aún incierta. Si bien este escenario se ha extendidamente evaluado post tratamientos locorregionales y en pacientes bajo tratamiento sistémico [145,147,148].

La evidencia más robusta respecto al rol pronóstico de la AFP ha sido establecida en trasplante hepático. En una revisión sistemática publicada en el año 2012 se observó la asociación entre un valor de AFP mayor a 1000ng/ml pre-trasplante y un pobre pronóstico post-trasplante hepático, si bien la calidad de los estudios (antes del 2011) no permitió la realización de un meta-análisis [149]. En estudios posteriores, la estratificación de los niveles de AFP pre-trasplante –en forma aislada o integrando scores pronósticos—fue validada como una herramienta útil para predecir sobrevida y recurrencia de HCC post-trasplante hepático [150-153]. Asimismo, se han evaluado cambios dinámicos de la AFP sola o combinada con criterios radiológicos en lista de trasplante [144,154].

Numerosos biomarcadores han sido evaluados como herramientas para la detección temprana, diagnóstico y pronóstico del HCC en forma aislada o combinada con AFP. La desgamma carboxi protrombina DCP no ha mejorado el rédito tanto como marcador de tamizaje, diagnóstico o respuesta terapéutica [108]. Asimismo, uno de los parámetros para la implementación de una herramienta de diagnóstico o pronóstico es su amplia disponibilidad. En la actualidad, sólo la AFP cumple con ese requisito en Argentina.

Recomendaciones:

1. No se recomienda considerar el valor de la AFP como herramienta o requisito necesario para el diagnóstico del hepatocarcinoma. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.
2. Se recomienda considerar un valor de AFP mayor a 1000ng/ml como de variable de peor pronóstico post-trasplante hepático, independientemente de

los límites tumorales evaluados por imágenes. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.

4. Se sugiere evaluar en paralelo a la respuesta radiológica, los valores de AFP como seguimiento y valoración de respuesta post tratamientos locorreccionales, resectivos o sistémicos. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

4. Sin embargo, la interpretación y evaluación de los valores de AFP post tratamiento es cuestionable, por lo tanto, se recomienda no implementar cambios terapéuticos solo en base a valores de AFP y de manera independiente a la evaluación de la respuesta radiológica. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

5. Estadificación del hepatocarcinoma.

La estadificación del HCC debe tener en cuenta los factores pronósticos más relevantes que en forma independiente impactan en la supervivencia de los pacientes con HCC. Por ello, dado que el HCC habitualmente asienta en hígado cirrótico, deben considerarse no sólo la carga tumoral, sino la función hepática [155] y el estado funcional del paciente (performance status según ECOG)[156]. La estadificación es útil cuando además de discriminar estadios con diferente pronóstico, identifica la opción terapéutica más adecuada para cada uno de ellos, de acuerdo a estudios basados en la mejor evidencia disponible y permite la selección de pacientes a enrolar en distintos estudios de investigación así como también sustentar las recomendaciones en función de la mejor evidencia disponible [157,158].

Durante las décadas del '80 y '90 se propusieron varios sistemas como la clasificación de Okuda [159], el score de GRETCH [160], el CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)[161], el CUPI [162], el JIS (Japan Integrated System)[163], el HKLC (Hong-Kong Liver Cancer)[164] y el BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) [165]. Vale destacar que la construcción de dichos modelos pronósticos se realizó mediante el análisis de cohortes retrospectivas en su gran mayoría, excepto en el GRETCH. Estos scores son heterogéneos en cuanto difieren ampliamente en función de las variables de selección incluidas y por otro lado, en cuanto a la realización o no de un ajuste de estos modelos con los tratamientos realizados como covariables. El BCLC surgió desde la revisión y análisis de distintos estudios publicados y fue propuesta desde expertos integrando variables pronósticas a la mejor evidencia disponible en cuanto a la elección y eficacia de cada tratamiento. Su validación externa se realizó inicialmente en cohortes retrospectivas [166-168], luego aplicándose globalmente como método de elección de estadificación y recomendación terapéutica en distintas guías de práctica clínica.

El BCLC distingue 5 estadios según variables relacionadas con la carga tumoral (tamaño, número, invasión vascular, metástasis a distancia), la función hepática (grado de preservación, Child Pugh), y la condición general de salud o performance status (ECOG). Considera además, variables de las cuales depende el resultado terapéutico: bilirrubina, hipertensión portal y status funcional (Figura 3).

Los pacientes en estadio BCLC 0 o muy temprano tienen tumores únicos menor o igual a 20 mm de diámetro, sin invasión vascular ni lesiones extrahepáticas, con función hepática conservada (Child Pugh A) y buen estado general de salud (ECOG 0). Estos pacientes tienen excelente sobrevida con resección hepática (RQ) o ablación por radiofrecuencia (RFA) [169,170]. Ambos tratamientos tienen similares resultados en estos pacientes en cuanto a expectativa de vida (>70% a 5 años con RF, 80-90% con resección), aunque el costo de la RFA es menor [171] [171,172]. La RQ permite evaluar el riesgo de recurrencia mediante la evaluación de variables pronósticas histológicas como la presencia de invasión microvascular, pobre diferenciación o presencia de lesiones satélites. Si el paciente no es candidato para trasplante hepático (TH) la RFA sería la primera opción terapéutica, reservándose la RQ para los casos en los que la RFA no sea posible o en quienes ésta falla.

Los pacientes con nódulos únicos >20 mm o 2 ó 3 nódulos y que ninguno supere los 30 mm de diámetro, sin invasión vascular ni extensión extrahepática, con función hepática preservada y ECOG 0 se clasifican en el estadio BCLC A o HCC temprano. La sobrevida media natural estimada de estos pacientes es de 3 años, mientras que el tratamiento de los candidatos adecuados con RQ, RFA o TH logra una sobrevida media de entre 65 y 85% a 5 años. Para la selección adecuada del tratamiento en este estadio se introducen variables relacionadas con la función hepática para identificar a los mejores candidatos a RQ: ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH \leq 10 mmHg) [173,174] o de no ser posible la medición manométrica: presencia de várices esófago-gástricas o plaquetopenia <150.000 mm³ [169] con esplenomegalia >120 mm o repermeabilización de la vena umbilical o ascitis) y bilirrubina normal [173], y variables relacionadas con la carga tumoral para identificar a los candidatos a TH acorde a criterios de trasplantabilidad, idealmente dentro de Milán [175].

El estadio BCLC B o intermedio, comprende pacientes con tumores multinodulares irresecables, sin invasión vascular ni extensión extrahepática, con función hepática preservada y ECOG 0. La sobrevida media natural de 16 meses de este grupo de pacientes puede extenderse a 40 meses con quimioembolización transarterial (TACE), la cual es la terapia recomendada para este estadio

[176-178]. El espectro de pacientes incluidos es amplio en cuanto a carga tumoral y función hepática. Como consecuencia, algunos casos específicos pueden beneficiarse con otros tratamientos aunque con menor grado de calidad de evidencia, como puede ser el TH, la RQ, la radioembolización transarterial (TARE).

Los pacientes con HCC sintomáticos (ECOG 1-2), y/o con invasión macrovascular o diseminación extrahepática, se incluyen en el estadio BCLC C o avanzado, y tienen pobre pronóstico, con sobrevida media de 6-8 meses. Estos pacientes mejoran significativamente la sobrevida con tratamiento sistémico. Se detallará más adelante el tratamiento sistémico de primera [179,180] y segunda línea [146,181-184].

Los pacientes con HCC en estadio terminal o BCLC D, tienen una condición general muy deteriorada (ECOG 3-4) y muy pobre pronóstico con sobrevida media de 3-4 meses. Este estadio comprende pacientes con cirrosis descompensada y con cualquier límite tumoral que no sean candidatos a trasplante por comorbilidades o por exceder los criterios de trasplantabilidad. Aquellos pacientes BCLC-D candidatos a trasplante (cumpliendo criterios de trasplantabilidad), se los considera BCLC-A, aunque no son candidatos a ningún tratamiento locorregional u oncológico previo al trasplante por su severo compromiso hepático.

El sistema BCLC tiene limitaciones en cuanto a su capacidad de estratificar adecuadamente a algunos pacientes. La mayor limitante es la heterogeneidad de los pacientes incluidos en el estadio B. Se han propuesto diferentes estrategias para mejorar el poder discriminativo del BCLC, tales como la diferenciación entre Child Pugh A y B, considerar la presencia de ascitis o la utilización del score ALBI (albúmina/bilirrubina) [185] para evaluar la función hepática; la subclasificación de los estadios B-C (score ITALICA, HKLC) [164,186,187], la incorporación de biomarcadores, (ej: AFP) o de los eventos relacionados con la evolución (ej patrones de progresión y efectos adversos en la terapia sistémica). Estas propuestas para refinar el BCLC han sido evaluadas y validadas en diferente medida, pero se sustentan en criterios de selección acorde a variables que aún requieren de mejor calidad de evidencia para ser incorporadas en la valoración pronóstica de los pacientes con HCC.

El sistema BCLC no debe ser interpretado como un algoritmo fijo o estático, sino más bien dinámico, ante cambios de la función hepática principalmente. A su vez, la decisión terapéutica conlleva de manera implícita la evaluación de las preferencias de los pacientes y la factibilidad terapéutica inherente a cada tratamiento (ej: la localización del tumor no está explícita en el BCLC pero está implícita en el tratamiento recomendado) y a la disponibilidad local o regional. La adherencia al sistema BCLC en la práctica diaria ha sido reportada entre un 40% a 60% de los casos [188-193]. Si el

tratamiento recomendado para determinado estadio no resulta aplicable, deberá ofrecerse la siguiente opción terapéutica adecuada para ese mismo estadio, o el tratamiento recomendado para el siguiente estadio pronóstico. Este concepto se denomina “*migración de estadio terapéutico*” [194]. En Argentina la adherencia evaluada en una cohorte numerosa de pacientes fue de 53% y 63% según se considerara el primer o segundo tratamiento aplicado, y la adherencia al BCLC tuvo efecto positivo en la sobrevida [111].

Recomendaciones:

1. Se recomienda utilizar el algoritmo BCLC para la estadificación pronóstica y guía para la toma de decisiones terapéuticas en la práctica diaria. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Se recomienda realizar la toma de decisiones en un marco de discusión multidisciplinaria, ahondando la decisión terapéutica en función de la mejor evidencia disponible, la factibilidad de terapéuticas locales y teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

6. Tratamientos del hepatocarcinoma.

6.1. Tratamientos ablativos locales. Ablación por radiofrecuencia, alcoholización y otras modalidades.

La aplicación de ablación percutánea y resección hepática encuentra sus mejores resultados en cuanto a mejoría de la sobrevida en los estadios muy temprano y temprano de la clasificación propuesta BCLC (Figura 3). La ablación se basa en la inducción de necrosis celular mediante la inyección de agentes químicos o por el aumento o disminución de la temperatura tisular local o métodos de daño tisular por electroporación de membranas celulares. Las más utilizadas y disponibles en nuestro medio son la alcoholización percutánea (PEI) como ablación química y la radiofrecuencia (RFA) como método físico térmico, estando menos difundida a nivel mundial la ablación por microondas (MWA). Estas modalidades pueden realizarse por vía percutánea o laparoscópica bajo guía ecográfica o por tomografía.

Tanto la RFA como la PEI son procedimientos ablativos considerados como terapias curativas para el HCC en estadio muy temprano (BCLC 0), y en estadio temprano (BCLC-A) la RFA como alternativa a la resección quirúrgica (RQ). Las técnicas ablativas tienen también la ventaja de poder realizarse en pacientes cuya reserva funcional hepática para una cirugía no es aconsejable, contando con la ventaja adicional

de poder repetir el tratamiento ante una recurrencia tumoral. La mayor limitación que poseen es la eficacia del grado de necrosis y la recurrencia local dependiendo del tamaño tumoral. En nódulos menores a 20mm se obtiene más del 95% de necrosis, 80% en tumores entre 20-30 mm y 50% en tumores de mayor tamaño [142,195,196].

La PEI se realiza mediante la inyección de alcohol dentro del tumor hasta lograr la cobertura total del mismo. Fue la técnica de referencia hasta que fue reemplazada por la RFA dado la mejor eficacia del control tumoral por éste último método [171,197,198]. La PEI sin embargo, podría utilizarse en algunos casos determinados como complemento de otro método ablativo. La principal limitación de la PEI es la menor eficacia en presencia de tabiques fibrosos peri o intratumorales que impiden la difusión homogénea del alcohol intralesional y el tamaño tumoral ya que para nódulos mayores a 30 mm, la eficacia en cuanto a sobrevida y control tumoral disminuyen. La PEI tendría aplicación en aquellos pacientes en que por cuestiones de factibilidad técnica, no puede realizarse la RFA debido a la proximidad de la vesícula biliar, colon, estómago y lesiones subcapsulares con mayor riesgo de siembra tumoral o complicaciones. En estos casos la RFA mediante laparoscopia también podría ser una opción.

La RFA consiste en la administración de calor a través de una aguja electrodo insertada por punción percutánea o quirúrgicamente por vía laparoscópica bajo guía ecográfica, provocando de esta manera necrosis coagulativa. La RFA tiene la ventaja de tener un efecto antitumoral más predecible, generando tanto necrosis del tumor como del lecho peritumoral circundante. Esto se refleja en un mejor control de enfermedad y una mayor sobrevida comparada con la PEI.

Distintas revisiones sistemáticas con metaanálisis incluyendo ECCAs han evaluado la eficacia de la RFA sobre la PEI. Se ha observado una mejor sobrevida global a favor de la RFA con un OR de 0.47 (IC 95% 0.34;0.67)[171], menor riesgo de recurrencia HR 0.19 (IC 95% 0.08;0.29), con similar estadía hospitalaria e incidencia de efectos adversos [197]. Además, se observó comparativamente mejor eficacia en cuanto a control local tumoral con menor número de sesiones terapéuticas y menor recurrencia local respecto de la PEI [HR 0.70 (IC 95% 0.56;0.88)][198]. Estas diferencias son más evidentes en tumores mayores de 20 mm, observándose resultados similares en cuanto a control local y sobrevida con ambos métodos en tumores menores de 20 mm [198]. Asimismo, la RFA puede generar complicaciones asociadas al procedimiento relacionadas a la localización del tumor, sobre todo la localización subcapsular o cercana a estructuras biliares o a grandes vasos. Estas localizaciones deben considerarse en la indicación o factibilidad de la RFA [199].

Las indicaciones de la RFA son en aquellos pacientes con lesión hepática localizada, que no sean candidatos a trasplante hepático o que por la baja reserva funcional hepática no lo sean a una cirugía resectiva. En pacientes Child-Pugh A en los que se alcanza una necrosis tumoral satisfactoria, se obtiene una sobrevida de 50% a los 5 años, similar a la de los pacientes que no tienen perfil quirúrgico óptimo. Los pacientes Child-Pugh A con tumores pequeños (<20 mm), no quirúrgicos (que se espera que alcancen respuestas completas), son los candidatos ideales para la RFA (Figura 3). El tratamiento con RFA en pacientes Child Pugh A o B con tumores de mayor tamaño (30–50 mm), tumores múltiples (3 nódulos de tamaño <30 mm) podrían ser una alternativa en candidatos no ideales a RQ o trasplante hepático dado la presencia de comorbilidades o hipertensión portal [171,197,198].

Aunque estos tratamientos producen buenos resultados, no permiten alcanzar tasas de respuesta y resultados comparables a los de los tratamientos quirúrgicos, aun cuando se empleen como primera opción. En una revisión sistemática del grupo Cochrane, en pacientes con HCC en estadio BCLC 0-A, hubo una discreta tendencia a mejor sobrevida global con la resección quirúrgica (RQ) con un OR 0.80 (IC 95% 0.60;1.08), con menor mortalidad asociada al cáncer OR 0.35 (IC 95% 0.19;0.65) y menor recurrencia del HCC OR 0.53 (IC 95% 0.35;0.58) cuando se lo comparó con la RFA. Sin embargo, la estadía hospitalaria y la incidencia de eventos adversos graves fue menor en los tratados con RFA [200]. Cabe resaltar que existe heterogeneidad clínica en estas comparaciones, dado que los pacientes tratados con RQ eran más jóvenes y con mejor función hepática, siendo ésta una variable significativa en cuanto al impacto en la sobrevida [170]. Aún así, en estadios BCLC 0-A, la recurrencia a 5 años de HCC es menor en los pacientes tratados con RQ 63.8% respecto a aquellos tratados con RFA 71.7% o PEI 76.9%, con un HR 0.74 (IC 95% 0.68;0.79) [170,201-204]. De un modelo de estados de salud o Markov [205], para pacientes dentro de criterios de Milán, en nódulos menores a 20 mm de diámetro y score de Child Pugh A, la RFA fue similar en cuanto a sobrevida global respecto a la RQ a un menor costo. La RQ fue más costo-efectiva respecto a la RFA para pacientes Child Pugh A con nódulos únicos entre 20-50 mm. Para pacientes Child Pugh A con 2-3 nódulos menores a 30 mm, ambas intervenciones fueron similares en cuanto a sobrevida global. Si bien la RFA fue más costo-efectiva, hay menor recurrencia local del HCC en RQ (3.8%) vs RFA (13.3%)[205].

Si bien la RQ permite valorar el riesgo de recurrencia mediante el análisis de la pieza quirúrgica, junto con una mayor seguridad en cuanto al área de resección tumoral y peritumoral, la implementación de nuevas modalidades de RFA con un electrodo rotatorio, permitiría la ablación de tumores de mayor diámetro (hasta 40 mm) con

margen de seguridad apropiado y con resultados similares en cuanto a sobrevida y recurrencia del HCC [206].

Finalmente, existen otras modalidades de ablación local que han sido evaluadas comparativamente respecto a la RFA. La ablación por microondas (MWA) presenta como mecanismo de acción la de daño tisular térmico pero su eficacia no decae ante cercanía de vasos sanguíneos producto de la difusión térmica (como si sucede con la RFA), por lo que podría utilizarse aún en nódulos cercanos a estructuras vasculares o biliares. Sin embargo, su eficacia en términos de sobrevida y control tumoral local han sido inferiores a la RFA [207]. En una revisión sistemática y metanálisis de moderada calidad metodológica, que incluyó un ECCA y 6 estudios de cohorte retrospectivo, la eficacia en cuanto a la sobrevida global fue con una tendencia a favor de la RFA OR 0.95 (IC 95% 0.58;1.57), con un control local tumoral y recurrencia local similares. Es de notar que en este metanálisis no hubo diferencias significativas, aunque una tendencia a menor efectos adversos con el tratamiento con MWA respecto a la RFA [208]. Otras metodologías evaluadas y que requieren de mayor evidencia, es la crioablación [209], que ha sido evaluada en un ECCA, la ablación por electroporación irreversible (IRE)[210] y la radioterapia focalizada extracorpórea o estereotáxica o SRBT [211-213], estas dos últimas terapias evaluadas en estudios observacionales retrospectivos. Respecto al ECCA que evaluó la eficacia de la crioablación, el diseño fue de superioridad respecto a la RFA, siendo los resultados negativos para este fin [209].

Recomendaciones:

1. Se recomienda la ablación tumoral por RFA como tratamiento eficaz en aquellos pacientes con HCC BCLC 0 o A que no son candidatos a resección quirúrgica o a trasplante hepático. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Se recomienda de primera elección como método ablativo la RFA sobre la PEI. Se recomienda la PEI idealmente para el tratamiento de nódulos menores a 30 mm de diámetro y como alternativa a la RFA ante la no factibilidad técnica o disponibilidad local. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. Se recomienda como alternativas de primera opción tanto la resección quirúrgica como la RFA para pacientes con tumores únicos menores a 20 mm de diámetro (BCLC 0). Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada a alta.
4. Se recomienda no utilizar por el momento como tratamiento alternativo de elección sistemática, otras modalidades ablativas como la MWA, la crioablación,

la electroporación irreversible (IRE) o la radioterapia estereotáxica extracorpórea (SRBT). Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.

6.2. Resección quirúrgica.

En el módulo anterior se detalló la eficacia comparativa del tratamiento con ablación percutánea respecto a la resección quirúrgica para estadíos BCLC 0 y A. En este módulo se tratará de focalizar la selección del candidato ideal para la resección quirúrgica, la herramientas diagnósticas y pronósticas en cuanto a dicha evaluación, los resultados en cuanto a sobrevida y recurrencia tumoral. Finalmente, se realizará la comparación en cuanto a la efectividad de la resección quirúrgica respecto a otros tratamientos.

El 80-90% de los HCC se desarrollan en contexto de pacientes con hepatopatía crónica, por lo tanto el tratamiento quirúrgico ocurre en un escenario complejo que suele incluir la presencia de un parénquima hepático fibroso, coagulopatía e hipertensión portal. En este contexto, durante una cirugía de resección existe mayor riesgo de sangrado durante la movilización hepática y la transección parenquimatosa. A esto se le suma que pacientes con cirrosis tienen un mayor riesgo de infecciones postoperatorias, y una reducida capacidad de regeneración que potencia la posibilidad de insuficiencia hepática postoperatoria.

A nivel general, la resección quirúrgica ofrece una estrategia curativa en pacientes seleccionados acorde a distintas variables que se han asociado a pobre sobrevida luego de esta intervención, lo cual hace que la selección de candidatos a resección quirúrgica deba ser evaluada de manera estricta y criteriosa.

Selección del candidato ideal para resección quirúrgica. Variables pronósticas pre operatorias.

Cada paciente debe ser evaluado de manera personalizada y en un grupo interdisciplinario. A pesar que el paciente presente un adecuado performance status, la presencia de enfermedad extrahepática, la invasión tumoral del tronco portal y la ausencia de función hepática preservada son una contraindicación absoluta a la resección [214-216]. Por otro lado, existen variables asociadas a peor pronóstico, identificadas como aquellas de selección del “candidato ideal” a resección quirúrgica. Estas variables son aquellas relacionadas al performance status, la preservación de la función hepática (Child Pugh A, MELD <10) [215], la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa [174], el número de nódulos y el tamaño tumoral [217]. La

reserva funcional hepática y el grado de hipertensión portal secundario a su hepatopatía son pilares importantes en la decisión de la estrategia quirúrgica.

Una de las mejores formas de evaluar clínicamente la reserva funcional del hígado sigue siendo el score de Child-Pugh. Los pacientes con Child-Pugh A son los de elección para recibir una resección hepática, mientras que los pacientes Child-Pugh B-C presentan una menor tolerancia postoperatoria a una cirugía con mayor riesgo de morbilidad perioperatoria, mayor riesgo de descompensación hepática post procedimiento y mayor mortalidad global [215]. Por otro lado, se ha evaluado en distintos estudios observacionales retrospectivos [215,218], prospectivos [219] y en cohortes anidadas en ECCAs [220], el uso del score de MELD como selección adicional de candidatos a resección quirúrgica, sobre todo en aquellos candidatos “no ideales” acorde a la presencia de hipertensión portal. Sin embargo, estas variables adicionales deben contemplarse en el marco de la presencia de comorbilidades asociadas y del grado de extensión de la resección hepática.

La presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH) es una variable clave en la selección de candidatos a resección quirúrgica con intención curativa. Se ha asociado a descompensación hepática post quirúrgica [173,218,220] y menor sobrevida [174,221]. Distintos estudios observacionales retrospectivos y prospectivos, anidados en ECCAs han evaluado el impacto de la CSPH en la sobrevida. Sin embargo, existe heterogeneidad en cuanto a la definición o evaluación de la CSPH, sea por la presencia de várices esófago-gástricas, por la medición manométrica (gradiente sinusoidal mayor o igual a 10 mmHg) [173,219-221] o por la presencia de surrogantes clínicos en ausencia de várices esófago-gástricas (esplenomegalia >120 mm con plaquetopenia <100.000/mm³) [139,218]. La presencia de surrogantes clínicos antes mencionados, presentan no exacta correlación con la medición manométrica. Sin embargo, a pesar de esta heterogeneidad en la evaluación de la CSPH, en tres revisiones sistemáticas con metanálisis [174,222,223], la presencia de hipertensión portal se asoció con mayor mortalidad perioperatoria OR 3.02 (CI 1.83;4.99), mayor morbilidad post operatoria OR 2.14 (IC 95% 1.39;3.30), mayor requerimiento transfusional OR 1.54 (IC 95% 1.03;2.31) y menor sobrevida a 5 años HR 1.48 (IC 95% 1.11;1.98) [222,223]. Dicho riesgo continuó siendo significativo aún incluyendo resecciones hepáticas “menores” [222]. Sabiendo que la evaluación manométrica es el método de evaluación de referencia y que no está disponible ampliamente en nuestro país, la definición de CSPH mediante estos surrogantes (en ausencia de várices esofágicas-gástricas en endoscopia) podría acercarse a una estimación del riesgo para la selección de candidatos a resección quirúrgica [174].

En la selección de pacientes candidatos potenciales a una resección hepática la biopsia hepática del hígado no tumoral puede ofrecer información sobre la presencia de hepatopatía subyacente tales como fibrosis, esteatosis, inflamación y eventualmente cirrosis. En la era actual, contamos con otra herramienta útil como es la evaluación de la “dureza” o fibrosis hepática mediante elastografía. Se ha evaluado su utilidad como herramienta adicional en la selección de candidatos a resección quirúrgica en distintos estudios de cohorte prospectivos y podría ser útil en la selección en casos en los cuales no haya presencia de várices esófago-gástricas o de surrogantes de la CSPH o disponibilidad de manometría hepática [224-226]. Globalmente el poder de discriminación de la elastografía para definir la presencia de CSPH y de complicaciones post operatorias fue adecuada con un área bajo la curva (AUROC) mayor a 0.80. Sin embargo, la selección del corte predictor en cuanto a sensibilidad y especificidad es cuestionable; teniendo en cuenta distintos cortes dicotómicos incluyendo 17.6 kpa para pacientes con cirrosis que se asoció con un índice o razón de verosimilitud positivo (Likelihood ratio o LR) de 3.08 y un LR negativo de 0.06 [224], o valores <13.6 kpa con un LR+ de 2.11 (S 91% y E 57%) [225] o >21 kpa con un LR+ 5.8 (S 53% E 91%), o 12.0 kPa con un LR+ 3.01 (S85.7% E 71.8%)[226].

Varios grupos japoneses utilizan también la prueba de metabolismo de verde de indocianina para evaluar la funcionalidad hepatocitaria, pero su utilización no ha sido incorporada por la mayoría de los centros occidentales [227].

Selección del candidato ideal para resección quirúrgica. Resectabilidad y evaluación volumétrica.

La estimación de la volumetría hepática se hace sobre tomografía computada o imágenes por resonancia magnética, calculando el volumen hepático total, el volumen del hígado a resear (descontando el volumen tumoral) y el volumen del hígado remanente. Se considera que el volumen mínimo del futuro hígado remanente no debe ser inferior al 40% en pacientes con cirrosis Child-Pugh A.

En cuanto al tipo de acceso quirúrgico, la comparación entre resección abierta versus por vía laparoscópica se ha evaluado en estudios de cohorte retrospectivos y en revisiones sistemáticas con metanálisis. Dado la ausencia de ECCAs o estudios de intervención con grupos comparables, con la evidencia disponible no se puede establecer una recomendación firme a favor o en contra de una u otra modalidad [228,229]. Por otro lado, se ha comparado la resección anatómica (aquella que incluye segmentación hepática) versus no anatómica (nodulectomías, no segmentación hepática) no ha demostrado mejores resultados en cuanto a supervivencia global pero en

una gran cohorte retrospectiva Japonesa se ha observado mayor sobrevida libre de enfermedad con la resección anatómica [230]. De todas formas, no hay evidencia firme y de alta calidad en cuanto a esta comparación.

Manejo perioperatorio.

En el periodo preoperatorio, la optimización de la condición clínica es fundamental teniendo en cuenta medidas generales tales como cuidados nutricionales y una adecuada estimulación del tono muscular. Durante la cirugía, debido a la labilidad de los pacientes cirróticos, se debe poner la mayor atención en reducir el sangrado, utilizar clampeos vasculares cuidadosamente durante la transección parenquimatosa y evitar dejar áreas de parenquima hepático devascularizadas o con mal drenaje venoso y/o biliar. El clampeo del pedículo hepático (Maniobra de Pringle) intermitente ha demostrado mejor tolerancia al síndrome de isquemia-reperfusión no sólo en el parénquima hepático sino también en órganos distantes y en pacientes con anormalidad en la función hepática. En cuanto al manejo anestésico, la corrección de la coagulopatía, es fundamental para evitar las pérdidas sanguíneas. La reposición de fluidos se debe hacer a base de coloides y albúmina en conjunto con una limitación del aporte de cristaloides para reducir la producción de ascitis en el postoperatorio. En la etapa postoperatoria, se deben limitar los analgésicos opioides para reducir el íleo y la potencial encefalopatía. La estimulación a la deambulación y la realimentación temprana son otros factores que influyen en los resultados postoperatorios.

Resección quirúrgica fuera de estadios tempranos o BCLC 0-A.

Aún dos escenarios controvertidos son la indicación de resección quirúrgica en pacientes con adecuada función hepática que presentan enfermedad multinodular fuera de criterios de Milán y en aquellos con enfermedad uninodular e invasión de rama subsegmentaria portal. Resultados de Oriente y Occidente de cohorte retrospectivos han evaluado la extensión de cirugía en aquellos pacientes en estadio BCLC-B [214,215,231]. Sin embargo, dado la heterogenidad clínica no se ha podido reportar una medida de efecto resumen en cuanto al rol de la resección quirúrgica en este subgrupo de pacientes [216]. En efecto, en algunos estudios excluyeron la presencia de ascitis como CSPH [214]. En estos estudios se ha observado que la ausencia de función hepática preservada (Child Pugh B), el performance status >2 o el MELD >9 son variables independientes asociadas a menor sobrevida luego de esta “extensión” de indicación quirúrgica [215]. Asimismo, en otro estudio observacional se asoció menor sobrevida en presencia de más de 3 nódulos y en presencia de invasión vascular troncal portal vs ramas

segmentarias [216]. Finalmente, recientemente se ha evaluado en una revisión sistemática con metanálisis la comparación en cuanto la efectividad de la resección quirúrgica versus la quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes BCLC-B y C [232]. En el único ECCAs evaluando la eficacia de la resección quirúrgica versus la TACE en pacientes BCLC-B “resecables” la mediana de sobrevida en la rama cirugía fue de 41 meses (rango 1-50 meses) versus TACE mediana de sobrevida 14 meses (rango 5-14 meses)[233]. Sin embargo, cabe resaltar significativo riesgo de sesgo (risk of bias) en cuanto a las co-intervenciones en cada rama, ej: realización de TACE secuencial indefinida que podría haber inducido un mayor deterioro de la función hepática y la consecuente peor sobrevida por progresión de la cirrosis secundario al daño isquémico consecutivo [233]. Asimismo, estos resultados provienen predominantemente de Oriente, aún no validados en Occidente. Finalmente, en otro estudio Europeo observacional retrospectivo y ajustado por un propensity score, comparando la resección quirúrgica versus sorafenib en pacientes BCLC-C, no ha demostrado superioridad de la resección quirúrgica respecto al sorafenib [234].

Recomendaciones:

1. Se recomienda la resección quirúrgica como intención curativa a aquellos pacientes con adecuado performance status (ECOG 0-1), tumores únicos (sin límite en cuanto a diámetro tumoral) sin evidencia radiológica de invasión vascular o extrahepática, que presenten función hepática conservada (Child-Pugh A, MELD ≤ 9) y sin hipertensión portal clínicamente significativa. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. En ausencia de signos clínicos evidentes de CSPH (ascitis, encefalopatía, várices esófago-gástricas), se recomienda evaluar idealmente mediante manometría hepática la presencia de CSPH (≥ 10 mmHg) o ante la no factibilidad o disponibilidad, se recomienda evaluar signos surrogantes de CSPH (esplenomegalia >120 mm y recuento plaquetario <100.000 mm³). Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. Ante ausencia de dichos surrogantes se sugiere evaluar la presencia indirecta de CSPH mediante elastografía hepática pre-operatoria. Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada.

6.3. Adyuvancia pre y post tratamientos con intención curativa, ablación y resección.

La recurrencia tumoral del HCC a 5 años se presenta en el 40-70%; refleja metástasis intrahepáticas (recidivas verdaderas) o el desarrollo de tumores de novo [169,235]. Varias estrategias o modalidades terapéuticas de adyuvancia o neo-adyuvancia para prevenir la recurrencia han sido evaluadas en una revisión sistemática con metanálisis del grupo Cochrane y que incluyó 12 ECCAs y cuasi-ECCAs con 843 pacientes que incluyó tratamientos pre (neo-adyuvante) y post-quirúrgicos (adyuvante), sistémicos y locoregionales (+/- embolización), quimio e inmunoterapia [236]. De éste metanálisis publicado en el 2009 no evidencia un efecto benéfico con calidad de evidencia firme. El tratamiento con antiangiogénicos con sorafenib como adyuvancia luego del tratamiento quirúrgico o ablativo no mostró beneficio en cuanto a la sobrevida libre de recurrencia en un ECCAs (STORM trial) [237].

Otras intervenciones terapéuticas, con otras drogas antiangiogénicas o con el uso de inmunoterapia sola o combinada, probablemente sean desarrollados en los próximos años. La inmunoterapia con células killer inducidas por citoquinas (CIK) ha demostrado una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad a 1 y 3 años, pero no mas allá de ese tiempo y no mostró mejorías en la sobrevida global [238]. Si bien no existen datos definitivos, la inmunoterapia basada en células dendríticas parece una opción promisorio en vías de desarrollo de acuerdo a una reciente revisión sistemática [239].

Recomendaciones:

1. No se recomienda ningún tipo de terapia adyuvante o neo-adyuvante en pacientes que reciben tratamientos con intención curativa (ablación o resección), sea con tratamientos sistémicos con antiangiogénicos u otra terapia citostática o quimioterápica. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.4. Manejo y tratamiento de la recurrencia tumoral luego de tratamientos con intención curativa, exceptuando la recurrencia post trasplante hepático.

La estrategia terapéutica óptima para pacientes con recurrencia de HCC permanece poco clara. En general, son series de casos retrospectivas con poblaciones de pacientes muy heterogéneas en cuanto a tiempo de recidiva tumoral, localización, tamaño y número de lesiones, diferentes características histológicas y diferentes grados de reserva funcional hepática, lo cual impide extraer conclusiones definitivas respecto del tratamiento óptimo para cada situación en particular. A pesar de la mejoría en los resultados de supervivencia en el tratamiento del HCC primario durante la última década, la recurrencia del HCC luego del tratamiento inicial ablativo o de resección quirúrgica supera el 50% a 5 años. El análisis anátomo-patológico de la pieza operatoria

en caso de resección quirúrgica es clave en la predicción del riesgo de recurrencia [240]. La presencia de invasión macro o microvascular, la presencia de satélites, la desdiferenciación tumoral son variables asociadas a peor pronóstico [172,240,241]. La recurrencia puede ser intra, extrahepática (particularmente en pulmones, huesos y glándulas suprarrenales) o en ambos sitios en forma simultánea, siendo la intrahepática la más común. La recurrencia extrahepática o invasión vascular o aquella que acontece dentro de los primeros 6-8 meses post resección han sido asociados a peor pronóstico [241,242].

La elección del tratamiento se basa en la aplicación de los mismos algoritmos y variables basales incluyendo el grado de reserva hepática funcional, presencia de hipertensión portal, características tumorales como localización, tamaño y número de nódulos, y tiempo desde el tratamiento inicial hasta la aparición de la recidiva. De ellas dependerán las estrategias terapéuticas a seleccionar, como la re-ablación (r-RFA), resección quirúrgica (RR)[235], o el trasplante hepático de salvataje (THS) [243-245] o incluso como trasplante hepático “preventivo o *ab initio*” [172,241].

De no mediar progresión a estadios BCLC intermedio o avanzados, tanto la re-RFA como la RR tienen una eficacia comparable para la recurrencia intrahepática [246]. La TACE como tratamiento de la recurrencia local o intrahepática post-RFA para estadios BCLC 0-A está asociada una menor tasa de respuesta, por lo que no puede ser recomendada como tratamiento curativo de la recurrencia post quirúrgica del HCC. Es de resaltar la ausencia de ECCAs o estudios prospectivos observacionales comparativos en estos escenarios.

Aún una controversia actual es la elección entre RR y THS luego de recurrencia del HCC intrahepática dentro de Milán. El THS ha sido propuesto como una alternativa para la recurrencia post-RFA o post resección en pacientes seleccionados, presentado resultados semejantes a los obtenidos con el trasplante hepático primario [247]. Sin embargo, en una revisión sistemática con metanálisis, si bien la sobrevida a 5 años fue similar OR 0.72 (IC 95% 0.46;1.11); aquellos pacientes que recibieron un trasplante hepático primario presentaron mejor sobrevida libre de recurrencia a 5 años OR 0.98 (IC 95% 0.27;3.47)[248]. Es de resaltar que estos estudios se basan en poblaciones no comparables, de estudios de cohorte retrospectivos, incluyendo un amplio y heterogéneo período de trasplante hepático; siendo evidente la heterogeneidad significativa en aquel metanálisis [248].

Por otra parte, se ha comparado la efectividad del THS respecto a la RR. Nuevamente no hay ECCAs o estudios de cohorte prospectivos que comparen ambas estrategias. De estudios de baja calidad metodológica, se desprende que tanto la RR

como el THS presentan similar sobrevida a 5 años pero mayor recurrencia tumoral en los pacientes con RR [244]. Adicionalmente se ha reportado una supervivencia significativamente mayor del THS con respecto a RR y re-RFA, especialmente cuando la recurrencia es tardía (> 12 meses), por lo que parece ser mejor como opción terapéutica en estos casos [244,245]. Sin embargo dada la escasez de órganos, y dado la baja calidad de la evidencia, la RR no debiera ser descartada como alternativa terapéutica y la estrategia de THS no debiera ser utilizada de antemano como estrategia sistemática, dado que la trasplantabilidad final al momento de la recurrencia post resección es inferior al 50% en los estudios publicados [244,245].

Finalmente, existe otra alternativa como “trasplante hepático *abb initio*”, que es la implementación del trasplante hepático en aquellos pacientes con un perfil histopatológico de “alto riesgo” de recurrencia post resección quirúrgica. Si bien esta propuesta ha sido evaluada de manera prospectiva y validada por el mismo centro originario, la validez externa de esta estrategia aún debe confirmarse para su implementación sistemática y como recomendación firme [172,241].

Recomendaciones:

1. Se recomienda al momento de definir una terapéutica post recurrencia del HCC (post ablación o resección quirúrgica), re-estadificar al paciente acorde al BCLC, teniendo en cuenta el tipo de tratamiento inicial, las características del tumor (número de nódulos, invasión vascular, diferenciación celular), la función hepática, la presencia de hipertensión portal, comorbilidades y la experiencia del equipo tratante. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Aún la evidencia disponible es insuficiente para realizar una recomendación firme a favor o en contra sobre re-resección o trasplante hepático (sea de salvataje o *abb initio*) para el tratamiento de elección ante recurrencia post resección o RFA. Nivel y calidad de la evidencia baja a muy baja.

6.5. Trasplante hepático.

El objetivo principal del trasplante hepático (TH) es otorgar el máximo beneficio posible a los potenciales receptores, en un contexto de falta o escasez de donantes. Los órganos obtenidos de donantes cadavéricos son considerados como un recurso público o nacional y por lo tanto deben ser distribuidos con justicia y equidad. El TH es el tratamiento que ofrece la mayor probabilidad de sobrevida prolongada a pacientes con cirrosis y HCC. La problemática del TH es mayor en el HCC que en otras indicaciones porque confronta los criterios de justicia individual con los de la justicia colectiva.

Durante muchos años se ha tratado de definir la futilidad del TH, es decir, cuál es la mínima sobrevida que debe obtenerse para justificar la adjudicación de un órgano a determinado paciente. Desde el punto de vista oncológico, una sobrevida mínima post-TH de 50% a 5 años puede ser considerada como suficiente a nivel individual pero no a nivel colectivo, para otros candidatos en lista con una mayor expectativa de vida. Por tal motivo, hoy se considera que para no afectar a los candidatos en lista sin HCC la sobrevida estimada post-TH para los pacientes con HCC debería ser superior a 60% a los 5 años. Si bien las guías no pueden cubrir todas las eventualidades deben ser lo suficientemente flexibles como para contemplar las necesidades individuales de los candidatos a TH por HCC sin perjudicar a otros que compiten por el órgano.

Conceptualmente, el TH puede indicarse en todo paciente con HCC sin invasión macrovascular ni diseminación extrahepática. Sin embargo, la selección de los mejores candidatos a TH y el otorgamiento de puntos suplementarios de MELD en nuestro país hoy se basa en un sistema dicotómico: dentro o fuera de los Criterios de Milán [175,249]. Si bien los pacientes que cumplen estos criterios tienen un riesgo bajo de recurrencia y una sobrevida alejada similar a la de los trasplantados sin HCC, el sistema es perfectible por varias razones. En primer lugar, la evaluación de la extensión tumoral por imágenes tiene un margen de error de alrededor del 25% en comparación al análisis histopatológico del explante, es decir que en uno de cuatro pacientes el cumplimiento o no de los Criterios de Milán (y la posibilidad de recibir puntaje suplementario de MELD) puede ser erróneo [250-252]. En segundo lugar, existen claras evidencias de que el número y tamaño de los nódulos de HCC, como se establece en los Criterios de Milán, no deben ser los únicos criterios de inclusión para TH [151,253-258]. Finalmente, los Criterios de Milán excluyen un número significativo de pacientes que pueden curarse con TH. Identificar a esta población de pacientes es el máximo desafío que hoy enfrentamos en esta área [153,249].

Se ha establecido que el grado de diferenciación tumoral, la invasión microvascular y los valores de alfa-fetoproteína (AFP) son predictores independientes del riesgo de recurrencia y de sobrevida [151,255-258]. Las dos primeras variables son de evaluación histológica, siendo dificultosas de obtener en el pre trasplante, mientras que la AFP es una herramienta clínica útil y disponible. El efecto de la diferenciación tumoral fue investigado por Sapisochin y col que seleccionaron los pacientes para TH en base a los Criterios Extendidos de Toronto que incluyen la ausencia de HCC indiferenciado (biopsia hepática) y de síntomas asociados al cáncer, independientemente de la extensión tumoral [258]. La sobrevida a 5 años fue de 78%

para los HCC dentro de Milán y de 69% para aquellos con criterios extendidos. Sin embargo, la variabilidad inter e intra observador para la clasificación del grado de diferenciación nuclear mediante agreement kappa no ha sido evaluado, por lo tanto, la validez externa de esta modalidad de selección no ha sido confirmada. La invasión microvascular es un predictor independiente de recurrencia del HCC post-TH y duplica el riesgo en todas las categorías. Esto fue claramente demostrado en un estudio multicéntrico publicado por Mazzaferro y col sobre 1112 pacientes trasplantados por HCC fuera de los Criterios de Milán [259]. Los 283 que cumplieron los “Criterios de Hasta Siete” sin invasión microvascular tuvieron una sobrevida a los 5 años de 71.2% mientras que en aquellos con invasión microvascular o los que no cumplieron con los Criterios de Hasta Siete fue de solo 48.1% [259]. El problema es que la información sobre la invasión microvascular no está disponible antes del TH y, aún en los biopsiados, el tamaño de la muestra generalmente no permite una evaluación precisa sobre su presencia o ausencia. La sugerencia de los autores, en concordancia con otras publicaciones, es utilizar a la AFP como un marcador subrogante de invasión microvascular y de formas pobremente diferenciadas de HCC que son las de mal pronóstico [151-153,260].

Lo cierto es que a medida que uno extiende criterios desde Milán en cuanto a número y diámetro tumoral, el riesgo de recurrencia aumenta, y la sobrevida post trasplante disminuye [259]. El uso de la AFP como marcador biológico de selección de candidatos ha tenido una nueva y renovada etapa. La AFP tanto en variable continúa como variable categórica o dicotómica es una variable relacionada como la recurrencia del HCC de manera independiente del tamaño y número de nódulos pre trasplante [151,153,255-257,260]. De hecho, en Estados Unidos se ha propuesto en la futura alocaación de órganos para candidatos a trasplante, la contraindicación del mismo en aquellos sujetos con un valor de AFP superior a 1000 ng/ml, independientemente de estar dentro de Milán [150]. Lo que es importante es que la AFP se correlaciona de manera independiente con factores de riesgo hallados en el explante como desdiferenciación nuclear o invasión microvascular [151,260]. Es por esto que existe un auge en la inclusión de la AFP como variable de hiperselección de candidatos sea dentro y fuera de criterios de Milán.

La utilidad de la AFP como un marcador de biología tumoral ha sido investigada de manera exhausta en estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos [151,153,255-257,260]. Si bien existe concordancia en cuanto a su utilidad para predecir el riesgo de recurrencia y la sobrevida alejada de los trasplantados por HCC, se han propuesto

valores de corte muy disímiles [144,150,151,153,252,255-257,260,261]. Berry y col analizaron tres valores para la AFP (0-15, 16-65, ≥ 66 ng/ml) en más de 13000 pacientes trasplantados por HCC en Estados Unidos (70% con puntaje suplementario de MELD) [256]. La sobrevida a 5 años de acuerdo a la AFP fue de 74%, 66% y 57.4% respectivamente para los pacientes dentro de Milán y 71.8%, 45.1% y 56.9% para los que excedieron Milán. De aplicarse las reglas mencionadas de futilidad (sobrevida esperada $\geq 61\%$ a 5 años) los pacientes dentro de Milán con AFP ≥ 66 ng/ml deberían ser excluidos y los fuera de Milán con AFP normal deberían ser trasplantados con puntaje suplementario. En otro estudio sobre el registro americano de TH (SRTR) publicado por Merani y col [262], la sobrevida a 5 años de los pacientes con valores de AFP ≤ 400 ng/ml y estables durante el tiempo en lista fue de 74% en comparación al 48% de sobrevida en aquellos con AFP > 400 ng/ml y al 38% de los que aumentaron los valores durante el tiempo de espera (de < 400 a > 400 ng/ml). Por el contrario, los pacientes con descenso de la AFP (de > 400 a < 400 ng/ml) con terapias locoregionales tuvieron una sobrevida excelente (81% a los 5 años) [262]. Hameed y col estudiaron 211 pacientes consecutivos con HCC dentro de Milán [150]. La sobrevida a 5 años fue de 80.3% con una AFP < 1000 ng/ml y de solo 52.7% con AFP > 1000 ng/ml. De acuerdo a estos autores, utilizando un valor de corte de AFP de 1000 ng/ml podría reducirse la recurrencia de HCC en un 20% excluyendo solo al 4.7% de los pacientes. Este estudio también demuestra que algunos pacientes con HCC dentro de los Criterios de Milán tienen una mala evolución y no deberían recibir puntos suplementarios salvo que los valores de AFP desciendan con terapias adyuvantes locoregionales [262].

Finalmente, Duvoux y col diseñaron un modelo que incorpora la AFP al número y tamaño de los nódulos y que fue superior en la predicción de recurrencia y sobrevida a los Criterios de Milán [151]. Este score ha sido incorporado en Francia como de selección de candidatos a trasplante con HCC y fue extensamente validado en nuestra región [260], en Italia [263] y en Asia [264]. Más allá del valor de corte, estos estudios demuestran que el valor de AFP al ingreso en lista es un predictor significativo del riesgo de recurrencia y de sobrevida alejada, independientemente de la extensión tumoral. Más aún, la evolución de los valores de AFP durante el tiempo en lista y luego de instrumentar terapias loco-regionales deberían ser incorporados también en la indicación de TH por HCC y en la adjudicación de puntos suplementarios de MELD [265-267].

Finalmente, una forma adicional de evaluar la biología tumoral es observar el comportamiento del HCC por un período de tres meses antes de la inclusión en lista

[268]. Esto es especialmente válido luego de un downstaging satisfactorio, algo que puede convertirse en un criterio valioso de selección.

El mayor desafío para instrumentar la expansión de los criterios de TH en pacientes con cirrosis y HCC es definir los límites para una tasa inaceptable de recurrencia en base a la combinación de extensión tumoral (imágenes), marcadores biológicos y respuesta a los tratamientos loco-regionales. Definir en qué pacientes pueden aplicarse los criterios extendidos para TH con donantes cadavéricos es importante también para la indicación del TH con donantes vivos ya que con esta modalidad no se afecta a otros pacientes de la lista. Una controversia a resolver es si los pacientes que requieren retrasplante luego de un TH con donante vivo por HCC fuera de Milán pueden o deben acceder a un donante cadavérico. Por último, es de resaltar que la calidad de la evidencia de los criterios de elegibilidad de trasplante hepático provienen en su gran mayoría de estudios observacionales de cohorte prospectivos y retrospectivos, con distintos grados de validación interna y externa, y evidencia heterogénea en cuanto a gradiente dosis/variable exposición y asociación de eventos y a los distintos modelos de ajuste de potenciales confundidores. La evaluación de trasplante hepático debe realizarse en centros de trasplante y es en éstos en los que se decide la elegibilidad acorde a comorbilidades, edad y extensión tumoral acorde a criterios tumorales adecuados (Figura 4).

Recomendaciones:

1. Se recomienda el trasplante hepático como primera elección de tratamiento curativo para aquellos pacientes con cirrosis hepática compensada no candidatos a resección quirúrgica o descompensada que cumplen con criterios de elegibilidad trasplantológica. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Se recomienda como criterios estándar de selección para trasplante hepático los criterios de Milán e idealmente con valores de AFP ■ 1000 ng/ml. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. Para la selección de los mejores candidatos con criterios extendidos se sugiere evaluar extensión tumoral y valores de AFP basales, así como también, el cambio dinámico y comportamiento de ambas variables en el tiempo y luego del tratamiento adyuvante locorregional. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.

4. Se sugiere contemplar como criterio de elegibilidad para aquellos candidatos fuera de criterios de Milán, el score Francés de AFP, extensamente validado. Recomendación moderada, calidad de la evidencia baja a moderada.

6.6. Manejo y tratamiento de la recurrencia tumoral luego del trasplante hepático.

La recurrencia de HCC post-trasplante hepático es un evento con pronóstico ominoso y pobre sobrevida. Para evaluar el riesgo de recurrencia post trasplante debe contemplarse las variables pre-TH antes mencionadas y aquellos de evaluación en el explante que permiten una re-valoración del riesgo: historia de progresión o respuesta al tratamiento locorregional en lista de espera, valores de AFP, presencia de invasión micro o macrovascular, grado de diferenciación nuclear, satelitosis, nódulos adicionales y presencia de necrosis tumoral completa o ausencia de tumor viable [152,153,269]. Son considerados pacientes de alto riesgo aquellos con tumor viable en el explante, presencia de invasión microvascular, tumor desdiferenciado o tumor fuera de criterios de “Hasta siete” [259].

Se recomienda el tamizaje rutinario con tomografía axial computada con contraste ev de tórax, abdomen y pelvis cada 3 meses durante los primeros 12 meses post trasplante y luego cada 6 meses durante los años subsiguientes hasta el 3er año post trasplante [269]. El diagnóstico de recurrencia post trasplante hepático durante el primer año se ha asociado a una biología tumoral agresiva con pobre sobrevida. El tratamiento dependerá de dicho tiempo de presentación y localización del sitio de la recurrencia [270,271].

Si bien esta entidad es considerada una enfermedad sistémica, es posible de tratamiento loco-regional en caso de lesiones intrahepáticas únicas. Sin embargo, la localización intrahepática aislada es infrecuente, siendo más frecuente la presentación metastásica a distancia concomitante [271]. En el caso de existir metástasis únicas intrahepáticas, la resección quirúrgica tendría beneficio marginal en pacientes seleccionados [272], ya que esta indicación surge de estudios de cohorte retrospectivos. Dado que se trata de una entidad considerada metastásica, y no puede descartarse la existencia de diseminación a distancia concomitante, el re-trasplante no está recomendado como primera opción terapéutica.

Para aquellas recurrencias extrahepáticas o que exceden las posibilidades de realizar tratamiento locorregional, el uso de sorafenib ha mostrado beneficio discreto en la sobrevida post recurrencia, comparado con el tratamiento de sostén o de cuidados paliativos [273-276]. El cambio de inmunosupresión al uso de inhibidores mTOR se ha

descrito en la literatura pero no existen ECCA en relación al mejor tratamiento sistémico y/o inmunosupresión concomitante.

Recomendaciones:

1. Se recomienda realizar tamizaje rutinario de la recurrencia de HCC post trasplante hepático en todo paciente trasplantado de hígado con HCC viable en el explante. La recomendación precisa sobre el tamizaje rutinario en aquellos con necrosis tumoral completa o tumor no viable en el explante es incierta. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.
2. Se sugiere evaluar la indicación terapéutica de manera individual en pacientes con recurrencia de HCC post trasplante hepático, teniendo en cuenta variables pronósticas como la localización de la recurrencia, el *timing* de presentación y el estado clínico general del paciente. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja a muy baja.

6.7. Tratamiento adyuvante locorregional previo al trasplante hepático y estrategia de reducción de estadio o “downstaging”.

La escasez de órganos en nuestro país ha provocado que la aplicabilidad del trasplante hepático en los últimos años (2013-2017) descienda a un 34% respecto del 43 % estimado en el período 2005-2010 (Datos de INCUCAI <https://sintra.incucai.gov.ar/>). En el año 2017 la mediana de MELD al trasplante fue 25 puntos y la mediana de tiempo en lista de espera fue 126 días. Esto provocó que la expectativa de tiempo de espera en lista de un paciente con hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán, con un MELD de 22 puntos, a pesar de haber sido otorgado mediante solicitud de situación especial, sea superior a 6 meses. Los tiempos de espera en lista fueron especialmente prolongados para los pacientes del grupo sanguíneo “0”, que tuvieron en el mismo período una mediana de tiempo en lista de espera de 210 días.

Consecuentemente, para evitar la progresión del tumor durante la espera para el trasplante hepático debe contemplarse la realización de tratamiento locorregional del HCC antes del trasplante. Los tratamientos locoregionales indicados en pacientes en lista de espera para trasplante hepático con la intención de evitar la progresión y salida de lista se denominan “tratamientos puente” [277]. El objetivo de esta modalidad es dual, por un lado evitar la progresión y salida de lista de espera por progresión tumoral y por otro lado, evitar el incremento del riesgo de recurrencia del HCC post-TH, antes mencionado. Idealmente, la toma de decisiones en cuanto a la realización o no de los tratamientos puente debe realizarse en el centro de trasplante. Las terapias más

difundidas tanto para los tratamientos puente como para la reducción de estadío son la RFA, la quimioembolización transarterial (TACE), la radioembolización (TARE) y más recientemente, la radioterapia estereotáxica extracorpórea (SRBT). La cirugía también podría utilizarse como intención no curativa o de elección primaria.

Los mismos están recomendados en los pacientes con HCC dentro de criterios de Milán en quienes la expectativa de tiempo en lista es mayor a 6 meses, ya que el riesgo de progresión se encuentra entre 7-11% a los 6 meses y 38% a los 12 meses [254,266,267]. Existen distintas variables de riesgo de progresión radiológica tumoral en lista de espera. Y a pesar que la misma depende principalmente de la biología y/o la presentación inicial tumoral, existen situaciones de mayor riesgo de progresión y salida de lista, como por ejemplo, la de aquellos candidatos a trasplante fuera de los criterios de Milán o con intención de *downstaging*, aquellos con valores de AFP >400 ng/ml o los que no tienen posibilidad terapéutica locoregional puente al trasplante por severidad de la hipertensión portal o gravedad de la enfermedad hepática. Aquellos pacientes con valores iniciales de AFP >400 ng/ml presentan doble riesgo de drop-out versus aquellos con valores <400 ng/ml (9.8% a 3 meses, 28.5% a 6 meses y 43% a 12 meses)[267]. Por otro lado, existen variables dinámicas en el tiempo en lista de espera que también se asocian a mayor riesgo de progresión radiológica como el aumento en los niveles de AFP y la no respuesta radiológica a tratamientos puente al trasplante [266].

Distintos grupos han reportado que candidatos con respuesta radiológica completa presentan un menor riesgo de delistamiento o *drop-out* que aquellos con enfermedad estable o en progresión (1% vs 10% a 12 meses y 1% vs 51% a 24 meses) [266,278]. De hecho, la respuesta radiológica completa luego del primer tratamiento locoregional puente al trasplante se asocia a un riesgo de dropout a 12 meses del 1% [266,278]. Por ese motivo en algunos centros la respuesta completa en candidatos con tumores únicos entre 2 y 3 cm de diámetro se ha adoptado como criterio para la no acreditación transitoria de un puntaje extra para el trasplante hepático hasta que se demuestre reactivación de la lesión target tumoral o nueva lesión [278]. Por último, el tiempo en lista ejerce una selección natural en estos pacientes y ha sido utilizado en algunos centros para valorar la biología tumoral. Sin embargo este criterio de selección tiene sesgos importantes [268], de hecho, el factor tiempo no ha sido asociado a variables de riesgo de recurrencia post trasplante hepático [279].

La reducción de estadío o "*downstaging*" consiste en aplicar un tratamiento locoregional anti-tumoral a un paciente con un HCC fuera de criterios estándares o de Milán con la intención de llevarlo a los criterios dentro de Milán [267,280-284]. Realizando una cuidadosa selección de los candidatos a esta reducción de estadío, se

han descrito resultados comparables en cuanto a sobrevida y recurrencia del HCC post trasplante a los de aquellos pacientes que siempre estuvieron dentro de los “criterios de Milán” [284,285]. En Estados Unidos, los más relevantes han sido los propuestos por la Universidad de California San Francisco (UCSF) [284,285]. Sin embargo, la heterogeneidad en la elegibilidad de candidatos a “downstaging” es relevante, la ausencia de ECCAs (no viables) o cohortes comparativas históricas hacen que la calidad de la evidencia que sustenta la sistemática implementación de esta modalidad terapéutica sea baja. En una revisión sistemática con metanálisis incluyendo estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos en “*downstaging*”, se ha observado una elevada heterogeneidad clínica significativa en criterios de elegibilidad, en los protocolos de tratamiento locorregional y un reporte heterogéneo en cuanto al impacto o análisis de sobrevida [286]. Asimismo, la eficacia global del “*downstaging*” fue del 0.48 (IC 95% 0.39;0.58). La incidencia acumulativa de recurrencia del HCC post trasplante fue de 0.16 (IC 95% 0.11-0.23).

En efecto, la elegibilidad de pacientes fuera de criterios de Milán que ingresan en intención de *downstaging* es heterogénea y no hay consenso internacional para su elegibilidad. La elección y la implementación de esta estrategia debiera estar en el marco de un “margen de seguridad” adecuados, utilizando no sólo el número y diámetro tumoral, sin también el valor de AFP (idealmente normal) o en última instancia, el score Francés o similares [151,255,284]. Por otro lado, es necesario un tiempo de observación mínimo de 3 meses para evaluar la estabilidad tumoral luego del último tratamiento locorregional [287](Figura Suplementaria 1).

Por otro lado, cuando se evaluó en un análisis de sensibilidad en la mencionada revisión sistemática con metanálisis, la eficacia comparativa acorde al tipo de tratamiento locorregional, la efectividad del *downstaging* fue superior con tratamientos locorregionales multimodales (combinación de tratamientos locorregionales)[286]. En estudios de cohorte prospectivos, la eficacia fue discretamente superior con el uso de TARE respecto a la TACE (68% vs 44%; $P<0.001$), pero no hubo diferencias significativas en sobrevida post-trasplante ni en la incidencia de recurrencia de HCC post trasplante [286]. En un estudio observacional de cohorte prospectivo publicado posteriormente a dicha revisión sistemática, se ha demostrado mayor tiempo a la progresión radiológica con la TARE respecto a la TACE, pero sin mejora en la sobrevida [288]. Finalmente, en un estudio de cohorte retrospectivo antes mencionado, se ha evaluado resultados preliminares con el uso de SRBT como estrategia de tratamiento puente o *downstaging* [211]. Dado la ausencia de ECCAs, la calidad de la evidencia no

puede afirmar una recomendación a favor o en contra para alguna modalidad en particular de tratamiento locorregional con el fin de downstaging.

Recomendaciones:

1. Se recomienda el tratamiento locorregional como puente al trasplante en todos los pacientes enrolados en lista de espera para trasplante hepático, dado los tiempos prolongados en lista de espera en nuestro país. Esta recomendación es explícita para aquellos en grupo sanguíneo 0, mientras que para aquellos candidatos en otros grupos sanguíneos deberá valorarse por el equipo de trasplante acorde a límites tumorales, valor de AFP y re evaluación trimestral en lista de espera. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada a alta.
2. Se sugiere en aquellos pacientes fuera de criterios de Milán, contemplar criterios objetivos de elegibilidad para iniciar estrategia de reducción tumoral o downstaging, contemplando límites tumorales acorde a criterios de UCSF o score Francés. Luego de respuesta radiológica completa o parcial con reducción tumoral objetivable, ésta debe mantenerse estable por un lapso superior a 3 meses. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

6.8. Tratamiento adyuvante sistémico previo y posterior al trasplante hepático.

El tratamiento sistémico neo-adyuvante previo al trasplante hepático no se recomienda de manera sistemática. Dicha intervención debiera ser enmarcada en un estudio de investigación. Se ha explorado el uso de sorafenib [289-291] y otros citostáticos [292] con resultados no concluyentes en cuanto a un beneficio en la sobrevida global o en la reducción de la incidencia de la recurrencia post trasplante hepático [293]. Si bien inicialmente, se reportaron discreto beneficio con el uso de inmunosupresión con inhibidores mTOR, por su capacidad anti oncogénica potencial, estos resultados provenían de estudios de baja calidad metodológica [294,295]. Recientemente, el uso de inmunosupresión con inhibidores mTOR, sirolimus, se ha evaluado en un ECCA que no demostró beneficio en cuanto a la sobrevida y sobrevida libre de recurrencia [296]. El efecto con el uso de otro mTOR, everolimus, aun es incierto.

Recomendaciones:

1. El uso de adyuvancia o neo-adyuvancia con tratamientos sistémicos en pacientes en lista de espera para trasplante hepático es incierto y por lo tanto,

no se recomienda su implementación fuera de estudios de investigación. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

2. No se recomienda el uso sistemático de inmunosupresión con sirolimus post trasplante hepático para la prevención del desarrollo de recurrencia. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.9. Tratamiento locorregional endovascular: Quimioembolización y Radioembolización.

Quimioembolización transarterial. Dado que la mayoría de los pacientes con HCC presentan concomitantemente cirrosis, la quimioterapia clásica por vía sistémica es muy tóxica y no ha demostrado beneficio. El tratamiento de “referencia o estándar” para el HCC en estadio intermedio o BCLC-B en la actualidad es la quimioembolización transarterial (TACE), que ha demostrado una mejora en la sobrevida en pacientes con HCC intermedio o BCLC-B respecto al tratamiento de cuidados paliativos en dos ECCAs [176,177] y en un metanálisis con un OR 0.53 (IC 95% 0.32;0.98) [178]. La embolización sola sin quimioembolización no ha demostrado un beneficio en la mejora en la sobrevida en ECCAs ni en revisiones sistemáticas con metanálisis [176,178,297,298]. Sin embargo, otros autores han cuestionado la eficacia superior de la quimioembolización transarterial comparada con embolización sola pero en dichos estudios de intervención hubieron cuestionamientos a la elegibilidad de la población incluida (BCLC-C), lo cual representa una debilidad metodológica [299,300]. Por lo tanto, la embolización sola o llamada “*embolización blanda*” no ha demostrado ser superior a la TACE. Finalmente, la quimioinfusión de citostático intraarterial sin embolización no ha demostrado mejor sobrevida y por lo tanto, no se considera un tratamiento de elección. La elección del agente citostático, sea doxorrubicina, epirrubicina, cisplatino o la combinación de citostáticos no ha sido evaluada en ECCAs robustos [301].

La TACE consiste técnicamente en instilación por vía vascular arterial de una droga quimioterápica y luego en la oclusión del aporte sanguíneo arterial del tumor mediante el uso de agentes embolizantes. Puede ser convencional o con microesferas: la primera consiste en la vehiculización de la droga citostática (habitualmente doxorrubicina) en una solución con Lipiodol, mientras que la última consiste en la vehiculización de la droga quimioterápica en microesferas muy pequeñas [302,303]. En un ECCA que comparó ambas modalidades (estudio PRECISION V), se utilizó TACE con microesferas de un tamaño entre 300-500 micras [303]. Ambas modalidades han demostrado tener similar eficacia en cuanto a sobrevida, sin embargo la TACE con

microesferas podría reservarse para pacientes con mayor enfermedad hepática o Child Pugh B>7 [303]. Cabe resaltar que este análisis *post hoc* debe evaluarse con precaución dado que el objetivo primario y tamaño muestral del estudio PRECISION V no se calculó para evaluar esta comparación en este subgrupo de pacientes [303]. Se han descrito resultados de mediana de supervivencia con la TACE con microesferas superior a 47 meses en estudios de cohorte monocéntricos no controlados [304]. En la actualidad, el uso de microesferas de pequeño tamaño (75-100 micras) es lo recomendado. No hay ECCAs que comparen la eficacia entre TACE convencional y microesferas de pequeño tamaño. La utilización de DEB permite un tratamiento reproducible y consistente, que no es posible con la técnica convencional ofreciendo la oportunidad de estandarizar el tratamiento, lo que ha motivado su elegibilidad como método en distintos ECCAs (ver tratamiento locorregional combinado con antiangiogénicos).

Los candidatos elegibles o ideales para TACE, sea convencional o por microesferas son aquellos con muy buen performance status (ECOG 0-1), adecuada función hepática (Child Pugh A ó B, en ausencia de ascitis clínica), bilirrubina total <3 mg/dl, ausencia de invasión vascular tumoral, ausencia de enfermedad extrahepática, ausencia de tumor mayor o igual a 10 cm de diámetro, ausencia de obstrucción de la vía biliar, ausencia de niveles de ALT mayor a 5 veces el valor normal y ausencia de compromiso del HCC que supere más del 50% del volumen hepático [303]. Adicionalmente, existen cuestiones técnicas y clínicas que pueden contraindicar la realización de la TACE como por ejemplo presencia de shunt porto-sistémico intrahepático o insuficiencia renal o enfermedad cardiopulmonar severa. La trombosis portal de tronco puede contraindicar la TACE debido al riesgo elevado de isquemia y descompensación hepática con la TACE. En casos seleccionados, se podrá evaluar la realización de TACE hiperselectiva segmentaria/subsegmentaria en presencia de trombosis portal pero debiera realizarse en centros con volumen y experiencia adecuados.

Los efectos adversos relacionados a la TACE incluyen efectos relacionados a la muerte tumoral (dolor local, fiebre, hemorragia tumoral -infrecuente-), a isquemia de territorio hepático no tumoral (insuficiencia hepática, descompensación de la cirrosis, abscesos hepáticos, complicaciones biliares) o a la complicación técnica del procedimiento (dolor local o sangrado o fístula en el sitio de la punción arterial). La TACE se encuentra contraindicada en presencia de trombosis portal dado el riesgo mayor de isquemia hepática.

Recomendaciones:

1. Se recomienda la quimioembolización transarterial, tanto TACE convencional como la TACE con microesferas, como método de referencia para HCC inoperable, multinodular, estadio BCLC-B. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. No se recomienda la quimioinfusión transarterial de citostáticos como tratamiento de referencia para HCC inoperable, estadio BCLC-B. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. La embolización sola o "*embolización blanda*", sin quimioembolización, podría tener un marginal efecto antitumoral pero no se recomienda como tratamiento de referencia dado que no se ha asociado a una significativa mejora en la supervivencia. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

Radioembolización transarterial. En algunos pacientes con HCC irresecable o BCLC-B con gran volumen tumoral (tumores >6 cm de diámetro) o con la presencia de trombosis portal, no es factible la TACE dado a la menor eficacia del control tumoral y al riesgo de desarrollar efectos adversos con mayor frecuencia. En estos casos, se postula que la radioembolización o TARE permitiría una terapéutica más radical y con menor número de sesiones terapéuticas. Asimismo, permitiría la realización de este tratamiento en pacientes con trombosis portal tanto segmentaria como troncal [305]. Tanto la FDA como ANMAT han aprobado su uso terapéutico de la TARE para tumores hepáticos incluyendo hepatocarcinoma (Theraspheres® por la FDA), colangiocarcinoma, metástasis hepática de tumores neuroendócrinos y metástasis de cáncer colorrectal (Sirspheres® por la FDA). La FDA sugiere realizar los siguientes procedimientos antes de la radioembolización: angiografía o mapeo arterial hepático para establecer la correcta anatomía vascular; un scan Tecnecio 99 Tc-99 hepático para evaluar posibles shunts vasculares intrahepáticos (si shunt mayor de 15% no aconsejable la realización de la TARE) o el equivalente a exposición pulmonar de más de 30 Gy en sesión única o más de 50 Gy en dosis acumulada; estudios de función hepática (idealmente hasta Child Pugh B7 y con bilirrubina <2 mg/dl), estadificación correcta mediante estudios por imágenes [305-311].

La TARE consiste en la administración de radiación directamente al tumor, respetando el hígado sano. Dicho tratamiento es similar a la TACE pero comprende técnicamente en la utilización de radioesferas cargadas con Ytrio-90 (Y-90) en vez de quimioterapia. Las radioesferas se inyectan, a través de un catéter, en la arteria hepática desde donde se dirigen a los tumores para alojarse en ellos, técnica muy similar a la TACE con microesferas. Este tratamiento radica en que la mayoría de los tumores

malignos, incluyendo los HCC, dependen de su irrigación principalmente por vía arterial y no por vía portal, opuesto al resto del hígado. Estas radioesferas son liberadas de manera endovascular dentro del hígado con la previa oclusión de arterias selectivamente para evitar que la radioterapia se disperse en todo el hígado y que únicamente se concentre en el tumor [305]. De esta manera, se concentran elevadas dosis de irradiación únicamente en el área tumoral, respetando el tejido hepático sano y no comprometido. Es un tratamiento complejo en cuyo diseño participan especialistas de Oncología, Hepatología, Medicina Nuclear e Intervencionismo.

La elegibilidad del candidato ideal para TARE reportada en estudios de cohorte retrospectivos y en el único ECCA incluyen: HCC irresecable, score de Child Pugh hasta B7, bilirrubina total menor o igual a 2 mg/dl, ausencia de invasión extrahepática. Criterios de inclusión tumoral: pacientes con hasta 5 lesiones (<20 cm de diámetro total máximo) o única lesión menor o igual a 10 cm de diámetro y con o sin presencia de trombosis de la vena portal. Es cuestionable el uso de TARE en presencia de invasión vascular tumoral, sobre todo, en presencia de invasión de tronco portal (ver estudios SARAH, SIRveNIB y SORAMIC). Idealmente, la enfermedad tumoral debiera estar localizada prioritariamente unilobar. Si bien se puede realizar TARE secuencial bilobar, la tolerabilidad y el riesgo de descompensación post TARE es mayor a mayor extensión de parénquima hepático sujeto a la radioembolización.

El efecto secundario más serio asociado a la radioembolización es la toxicidad hepática. La enfermedad hepática inducida por radioembolización, conocida como REILD, es un cuadro que consiste en la aparición de ascitis e ictericia, que usualmente ocurre entre 4 y 8 semanas después de la radioembolización, en ausencia de progresión tumoral u obstrucción biliar. Con una buena selección del paciente, un cálculo de dosis adecuado y tratamiento preventivo este riesgo se puede minimizar. Sin embargo, se han reportado casos de efecto de radiación en órganos locales abdominales como el estómago, la vesícula biliar, el colon y el intestino delgado. Esto se debe a "escape" por circulación sanguínea de esferas radiactivas. Debe tenerse precaución de aislamiento del paciente durante unos días por el efecto de irradiación a personas cercanas, a personal de salud sin aislamiento debido y a población vulnerable como embarazadas [305,312].

Si bien pareciera haber criterios de elegibilidad de candidatos a TARE, su eficacia comparativa respecto a tratamientos de referencia en BCLC-B (TACE) y BCLC-C (tratamiento sistémico) aún dista de tener un aval de alta calidad de evidencia a favor de la TARE.

Radioembolización versus quimioembolización. Es importante resaltar que la calidad de la evidencia a favor o en contra de la TARE respecto a la eficacia de la TACE es baja dado la evaluación a través de estudios de cohorte retrospectivos en su gran mayoría o estudios de intervención no controlados [306-311]. Una revisión sistemática con meta-análisis evaluó la seguridad y eficacia de la TARE versus la TACE para HCC irresecable [313]. Los autores aseguran que la TARE se asociaría con mayor supervivencia al año de tratamiento (Hazard ratio, HR 0.74, intervalo de confianza 95% 0.61-0.90), con similar control radiológico tumoral (tiempo a la progresión HR 0.61, IC 95% 0.41-0.89), menor tiempo de hospitalización (diferencia de medias -2.66; IC 95% -4.08;-0.89) y menor efectos adversos (HR 0.30, IC 95% 0.11-0.83). En el 2015, otra revisión sistemática para caracterizar el downstaging o reducción de estadio tumoral de HCC a criterios de Milán (criterios de referencia para selección de candidatos a trasplante hepático) en sujetos tratados con TACE vs TARE, evaluando como evento primario la recurrencia post trasplante hepático [286]. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en relación al desarrollo de recurrencia tumoral luego del trasplante hepático (TACE 17% vs TARE 26%; P=0.40). Otra revisión sistemática similar incluyó 7 estudios que evaluaban el uso de TARE en pacientes con HCC y otros tumores (colangiocarcinoma, metástasis), pero este estudio también presentó problemas de heterogeneidad en cuanto a la selección de los pacientes tratados [314]. En la actualidad existe una revisión sistemática y meta-análisis en vías de publicación en PROSPERO: Comparación de la efectividad de la TACE con microesferas (DCBEADS) y la TARE para el tratamiento de pacientes con HCC irresecable.

El estudio SIRTACE comparó TARE versus TACE [315]. Se trató de un estudio aleatorizado 1:1, controlado y estratificado por centro, abierto, en pacientes con hepatocarcinoma irresecable (rama TACE n=15 y rama TARE n=18). El objetivo primario fue la evaluación de calidad de vida mediante un cuestionario de salud HRQoL. Los objetivos secundarios fueron la eficacia en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de progresión y seguridad-efectos adversos. No hubo diferencias significativas en cuanto al cuestionario de calidad de vida. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia a 12 meses (TARE 46.2% vs TACE 66.7%), tiempo a la progresión radiológica TARE mediana 3.6 meses (IC 95% 2.3-6.2) vs TACE 3.7 meses (IC 95% 1.6-11.0; P=NS) y efectos adversos serios entre ambos tratamientos (TARE 23% vs TACE 33%; P=0.44) [315]. Otro estudio randomizado de TACE versus TARE evidenció mayor tiempo a la progresión radiológica pero esto no se tradujo en una mejora en la supervivencia a favor de la TARE en pacientes en lista de trasplante hepático [316]. Tampoco hubo diferencias

significativas en otro ECCA piloto en cuanto a sobrevida de TACE con microesferas vs TARE [317].

Se encuentran estudios aleatorizados controlados de TARE vs TACE en fase de reclutamiento actual, aún sin resultados preliminares: a) Estudio TRYPHON: Radioembolización previo a la resección quirúrgica o ablación por radiofrecuencia para Hepatocarcinoma en Cirrosis. ClinicalTrials.gov NCT01686880. b) Estudio TRACE NCT01381211. Estudio abierto en fase de reclutamiento actual, ensayo clínico aleatorizado controlado pragmático (n=140). Criterios de elegibilidad: pacientes Child Pugh A-B, performance status ECOG 0-1. Rama control: TACE con microesferas DCBEADS máximo de hasta 3 sesiones sucesivas. TARE: hasta 2 sesiones en caso de enfermedad bilobar. Evento primario: tiempo a progresión radiológica. Eventos secundarios: sobrevida global, respuesta tumoral evaluado por criterios RECIST modificado, toxicidad/efectos adversos, calidad de vida, costos.

Radioembolización versus tratamiento sistémico. El escenario de tratamiento con TARE en pacientes con progresión radiológica post TACE aún siendo BCLC-B y en aquellos con invasión vascular en ausencia de enfermedad extrahepática o BCLC-C ha sido estudiado en estudios observacionales [309,318] y 2 ECCAs: estudios SARAH en Francia [319] y SIRveNIB en Asia [320]. En éstos ECCAS el objetivo primario por el cual se realizó la estimación del cálculo muestral fue el de superioridad de la TARE respecto al tratamiento sistémico de primera línea con sorafenib. En ambos estudios, no se demostró superioridad de la TARE respecto al tratamiento sistémico con sorafenib. Ambos ECCAs enrolaron pacientes con estadio BCLC-B y progresión radiológica o falla de respuesta luego de hasta dos sesiones consecutivas de TACE y BCLC-C con invasión vascular en ausencia de enfermedad extrahepática.

En el SARAH la mediana de sobrevida en el análisis por intención de tratar fue para la rama TARE de 8 meses (IC 6.7;9.9 meses) y para la rama con sorafenib fue de 9.9 meses (IC 95% 8.7;11.4 meses), con un HR de 1.17 (IC 95% 0.94;1.41). Tampoco hubo diferencias a favor de la TARE en el análisis por protocolo. La mediana del tiempo a la progresión radiológica o TTP fue similar en ambas ramas con un TTP de 4.1 meses para la TARE y de 3.7 meses para el sorafenib [HR 1.03 (IC 95% 0.85;1.25)]. En una análisis estratificado por el tipo de progresión tumoral, si bien hubo mejor tiempo a la progresión intrahepática, hubo mayor progresión extrahepática en la TARE respecto al sorafenib. Esto se vio reflejado en un mayor control radiológico tumoral intrahepático para la rama TARE pero un mayor control de enfermedad global para la rama sorafenib. En un análisis o forest plot post hoc o por subgrupos, hubo una tendencia no

significativa a favor de la TARE en el subgrupo de pacientes BCLC-B con falla post 2 sesiones de TACE [319]. En relación a los eventos adversos en el análisis por protocolo, la incidencia global fue similar (TARE 77% vs sorafenib 81%), así como también el desarrollo de eventos adversos serios (TARE 48% vs sorafenib 51%). Cuando se comparó los eventos adversos relacionados con el procedimiento/fármaco, no hubo diferencias significativas en global (TARE 20% vs sorafenib 26%) pero hubo mayor incidencia de eventos grado ≥ 3 con el sorafenib (63% vs TARE 41%)[319]. Finalmente, del análisis de cuestionarios de calidad de vida, 1 hepatoespecífico, se observó mejor calidad de vida en la rama TARE.

En el ensayo Asiático SIRveNIB la mediana de supervivencia en la rama TARE fue de 8.8 meses y de 10 meses para la rama sorafenib, con un HR 1.1 (IC 95% 0.9;1.4) [320]. Este efecto se observó tanto en el análisis por intención de tratar como en el análisis por protocolo [HR 0.86 (IC 95% 0.7;1.1)]. Tampoco hubo diferencias significativas en relación al tiempo de progresión radiológica entre ambas ramas en el análisis por intención de tratar, siendo significativo a favor de la TARE en análisis por protocolo (mediana al tiempo de progresión radiológica 6.3 meses TARE vs sorafenib 5.2 meses; HR 0.73 IC 95% 0.6;0.9). Respecto a la evaluación radiológica, la TARE presentó mayor respuesta tumoral objetivable intrahepática tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo. Sin embargo, el control global de enfermedad no fue diferente entre ambas ramas en el análisis por intención de tratar, mientras que fue superior en la rama TARE en el análisis por protocolo. A diferencia del SARAH, en este ensayo se reportó mayor incidencia global de eventos adversos en la rama sorafenib (TARE 60% vs sorafenib 85%) y de eventos adversos serios (TARE 28% vs sorafenib 35%)[320]. Finalmente, no hubo diferencias significativas en la calidad de vida valorada por un único cuestionario no-hepatoespecífico.

Existieron algunas similitudes y diferencias entre el SARAH y el SIRveNIB. En primer lugar, la población en el SARAH fue multicéntrica Francesa mientras que en el SIRveNIB fue multicéntrica Asiática. Respecto al SIRveNIB, en el estudio SARAH se enrolaron mayor número de pacientes en estadio BCLC-C, mayor proporción de pacientes con invasión portal, un 90% tenían cirrosis cuya principal etiología fue el alcohol. El límite de corte de inclusión en relación al valor de bilirrubina fue superior en el SARAH (hasta 3 mg/dl vs hasta 2 mg/dl en el SIRveNIB). Por otro lado, existió una limitación en relación a la aplicabilidad de la TARE durante el período post enrolamiento, tanto en el SARAH como en el SIRveNIB. El SARAH presentó distintas limitaciones en cuanto al diseño y la implementación de este ensayo como significativos *cross-overs* o entrecruzamiento de pacientes a tratamiento asignado en cada rama, no

claro la evaluación ciega e independiente de la evaluación radiológica, dosis no estandarizada en cuanto a radiofármacos en caso de invasión portal para TARE y finalmente, el enrolamiento de centros de poca o ninguna experiencia previa en el tratamiento con TARE [319]. En el estudio Asiático, hubo una logística problemática que generó demora en la implementación de la TARE y que podría haber inducido a progresión tumoral en la espera. Por otro lado, en el SARAH se permitió la realización de TARE secuencial o más de 1 sesión en algunos pacientes, mientras que el SIRveNIB se realizó una única sesión. En el análisis *post hoc* de ambos ensayos hay una disimilitud importante respecto al efecto en los pacientes BCLC-C. Cabe resaltar que estos análisis *post hoc* pierden poder muestral y no deben inducir a recomendaciones en la práctica diaria, sino más bien postular nuevas hipótesis para futuros ensayos. En este subgrupo de pacientes, en el SARAH el sorafenib tuvo una tendencia a mejor sobrevida, mientras que en el SIRveNIB se evidenció lo contrario con un HR cuyo límite superior atraviesa la línea de no efecto. En ambos ensayos, la mediana de tiempo de duración del tratamiento con sorafenib fue no superior a los 3 meses; algo relativamente inferior comparando estudios de referencia en primera línea como el SHARP [179] e incluso comparado con el estudio de fase II SORAMIC [329].

Recomendaciones:

1. La TARE podría utilizarse y realizarse en pacientes en estadio intermedio o BCLC-B, irresecables, sin enfermedad vascular macroscópica ni extrahepática y con tumores cuyo diámetro supere los 6 cm, en los cuales la eficacia de la TACE es menor y requieren de mayor número de sesiones consecutivas de TACE. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.
2. Aún es incierta y un área de futura exploración de la TARE como rescate en pacientes con progresión radiológica BCLC-B post primer sesión de TACE. Recomendación incierta, calidad de la evidencia alta.
3. Aún no es factible realizar una recomendación a favor o en contra como tratamiento de elección o primario en pacientes BCLC-B respecto de la TACE, aún faltan datos de estudios en fase de reclutamiento para una mayor o firme recomendación.
4. Aunque la TARE ofrece mayor respuesta tumoral radiológica, mayor sobrevida libre de progresión intrahepática, no se recomienda como tratamiento de elección en pacientes BCLC-C con invasión tumoral vascular macroscópica respecto al tratamiento sistémico. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.10. Tratamiento locorregional y sistémico combinado del hepatocarcinoma en estadio intermedio.

El racional para la combinación de tratamientos locorregionales, sea TACE y TARE junto con el uso de fármacos antiangiogénicos surge de la hipótesis de eficacia terapéutica en el HCC luego de la generación de isquemia tumoral. Esto es debido a que el HCC es un tumor con importante irrigación arterial y neoangiogénesis. Esta hipótesis de combinación terapéutica se sustenta además en distintas observaciones. En primer lugar, se ha observado el aumento de factores pro angiogénicos intratumorales en pacientes con recurrencia tumoral o progresión radiológica post TACE. El efecto isquémico intratumoral induce la sobre expresión de el factor de crecimiento vascular endotelial o VEGF entre otros factores neoangiogénicos [321]. En segundo lugar, la sobre expresión del VEGF post TACE se ha asociado a peor pronóstico y menor respuesta a TACE consecutivas [321].

Se han evaluado en distintos ECCAs la combinación de TACE con distintos fármacos antiangiogénicos (sorafenib, brivanib, axitinib o bevacizumab) en la evaluación del tiempo a la progresión radiológica o TTP y en segundo objetivo, en la mejora en la supervivencia. Los resultados no demuestran que la combinación se más eficaz respecto a la TACE sola. Estudios que evaluaron la combinación de TACE con sorafenib incluyen ensayos no aleatorizados de Fase II que evaluaron la seguridad como evento primario (estudios SOCRATES y START) [322,323] y un ECCA de Fase III (SPACE trial) que evaluó la eficacia en términos de tiempo a la progresión radiológica o TTP [324]. En el estudio SOCRATES se evaluó la seguridad en de la combinación pero se incluyo pacientes Child Pugh C, con el consecuente elevado reporte de eventos adversos de la combinación [322]; mientras que la combinación fue bien tolerada cuando se incluyo adecuados criterios de elegibilidad para TACE en el ensayo START [323]. Ambos estudios se utilizó la TACE convencional mientras que en otro estudio de intervención de Fase II no controlada se realizó la TACE con microesferas [325]. En el estudio SPACE, ECCA de fase III, la combinación de TACE con microesferas + sorafenib no presentó menor TTP respecto a la combinación de TACE con microesferas + placebo [324]. En otro ECCA la eficacia valorada como TTP tampoco fue superior en la combinación de TACE + sorafenib versus TACE + placebo en pacientes dentro de criterios de Milán en lista de trasplante hepático (HELviCA trial)[290]. Recientemente, se han presentado resultados de un ECCA en población Asiática, con mejor tiempo a la progresión radiológica en la rama TACE + sorafenib con mediana de TTP 25.2 meses respecto a la TACE sola mediana de 13.5 meses; HR 0.56 (IC 0.38;0.83)(ILCA 2018; TACTICS trial: NCT01217034).

Se han evaluado la combinación de otros antiangiogénicos con TACE: brivanib [326], bevacizumab [327] y axitinib [328]. La combinación con brivaniv (estudio de fase III BRISK-TA) fallo en su objetivo primario de TTP con la combinación [326]. En estudios de fase II, el uso de bevacizumab debió ser suspendido dado a mayor incidencia de shock séptico [327], mientras que con axitinib, la incidencia de hipertensión arterial fue elevada en un estudio de Fase II no aleatorizado [328].

Finalmente, se ha evaluado en estudios randomizados y controlados de fase II la tolerabilidad de la combinación de TARE junto con sorafenib, mientras que en un estudio la combinación pareciera ser tolerable (SORAMIC trial, estudio de fase II)[329], en otro estudio la combinación se asoció con una alerta a mayor incidencia de complicaciones biliares post trasplante hepático [330]. La combinación con otras drogas con otro perfil de mecanismo de acción, como por ejemplo los inhibidores “check-point” o inmunoterapia probablemente sea explorada en los próximos años.

Recomendaciones:

1. No se recomienda la combinación de tratamiento locorregional con sorafenib u otras drogas de efecto sistémico. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.11 Valoración y evaluación clínica post tratamientos locorregionales.

Luego de todo tratamiento antitumoral se debe evaluar el impacto clínico de dicho tratamiento en la tolerabilidad y el desarrollo de complicaciones de la cirrosis. Esto ya se ha comentado anteriormente para candidatos a tratamientos de resección quirúrgica o ablativos. En el caso de los tratamientos locorregionales endovasculares es importante tener presente el riesgo de progresión de enfermedad hepática inducida por el efecto isquémico en el hígado no tumoral.

En el caso de los tratamientos locorregionales endovasculares, es importante evaluar el “*timing*” de inicio de tratamiento sistémico aún siendo BCLC-B. Para una respuesta adecuada antitumoral, habitualmente es necesario al menos 2 ó 3 sesiones de TACE sucesivas para el control tumoral radiológico [331,332]. El número de sesiones de TACE es directamente proporcional al diámetro del tumor y al número de lesiones intrahepáticas [333]. Se ha descrito que la respuesta completa radiológica se ha asociado a mejor sobrevida, independientemente de cuál haya sido el número de TACE [333]. Sin embargo, la insistencia indebida del tratamiento consecutivo con TACE debe evaluarse criteriosamente luego de cada sesión, evaluando el impacto clínico.

El riesgo de isquemia hepática y descompensación de enfermedad hepática debe considerarse, ya que una nueva sesión de TACE en un paciente no candidato o no

elegible para la misma, puede generar empeoramiento de la expectativa de vida como consecuencia de una aceleración de la descompensación de la cirrosis. Esto debe considerarse “*progresión intratable*” (ver algoritmo de progresión en estadio intermedio). El juicio clínico debe anteponerse al uso de scores de predicción de tolerabilidad o elegibilidad para el uso de tratamiento locorregional endovascular secuencial o consecutivo, ya que la construcción de scores de predicción (score de ART o STATE-ART score) [334,335] han sido metodológicamente no robustos en la selección y *timing* de variables incluidas en aquellos scores. Todo paciente con empeoramiento del score de Child Pugh, desarrollo de ascitis, encefalopatía u otra complicación de la cirrosis luego de estos tratamientos, no debiera ser re-expuesto a una nueva sesión de tratamiento locorregional endovascular. Recientemente, en el estudio OPTIMIS (NCT01933945) que evaluó la efectividad de la TACE en la práctica diaria en una cohorte prospectiva, se ha observado que la insistencia indebida de tratamientos locorregionales promueve la no posibilidad de iniciar tratamiento secuencial sistémico de primera línea por descompensación de enfermedad hepática y la consecuente empeoramiento en la sobrevida. Otro estudio de la vida real, el RELPEC [336] se observó que a 3 meses luego de la primer TACE en pacientes Child Pugh A, la proporción de progresión pos TACE hacia Child Pugh B o C fue de 13.8% y 15.9%, respectivamente [336].

Recomendaciones:

1. Se recomienda evitar la insistencia indebida del tratamiento consecutivo con TACE y evaluar criteriosamente luego de cada sesión el impacto clínico, con el fin de evitar el desarrollo de descompensación de la cirrosis y su consecuencia negativa en la sobrevida. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.12. Tratamiento sistémico del hepatocarcinoma avanzado.

Tratamiento sistémico de primera línea.

Durante décadas pasadas se ha intentado sin éxito la implementación del tratamiento sistémico del HCC en pacientes con estadio avanzado mediante el uso de drogas o quimioterapia clásica u hormonoterapia. Ensayos con doxorrubicina y combinaciones, asimismo el uso de Tamoxifeno han fallado dado e no eficacia demostrada o elevada toxicidad en pacientes con enfermedad hepática concomitante [178]. El conocimiento de los mecanismos biomoleculares involucrados en la génesis y progresión del HCC ha llevado al desarrollo de drogas efectivas para el tratamiento sistémico de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad.

El sorafenib ha sido desde el 2008 la primer droga con eficacia demostrada para el tratamiento en este estadio [179,337]. Esta droga es un inhibidor de multiquinasas que bloquea una familia de receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Ha demostrado poseer propiedades tanto antiproliferativas como antiangiogénicas in vitro e in vivo. Está indicado en pacientes con HCC avanzado o BCLC-C [179,337]. Por otro lado, aquellos pacientes con estadios menos avanzados de BCLC que no responden a la terapéutica recomendada o que por algún motivo no la pueden recibir, son también candidatos a recibir sorafenib como concepto de “migración de estadio” [338]. En nuestro país, a partir del 2008 disponemos del sorafenib en comprimidos de 200 mg para ser administrados por vía oral en dosis recomendadas de 800 mg divididos en 2 tomas diarias, como única droga aprobada por ANMAT hasta la fecha como primera línea de tratamiento [179].

La evidencia científica del uso de sorafenib proviene de dos ECCA que demostraron una mejor sobrevida con una reducción relativa de riesgo de muerte en el tiempo de 70% [HR de 0.69 (IC 95% 0.55;0.87)] respecto a placebo/soporte paliativo [179,337]. Asimismo, se observó un beneficio en prolongar el tiempo a la progresión radiológica, evaluada mediante criterios RECIST 1.0 [HR 0.58 (IC 95% 0.45;0.74)]. La mediana del tiempo a la progresión radiológica con sorafenib fue de 5.5 meses. De la evaluación radiológica surge en el estudio SHARP [179] y Asia-Pacífico [337] que si bien la respuesta objetiva (suma de respuesta completa y respuesta parcial) es infrecuente y fue menor al 2%, el sorafenib induce estabilidad tumoral superior al 70% con una tasa de control de enfermedad global del 43% [179] y del 53% [337], respectivamente.

En estos dos ECCAS los criterios de elegibilidad para el tratamiento sistémico con sorafenib incluyó a pacientes en estadio BCLC-B o C, score de Child Pugh A, performance status 0-1, recuento plaquetario superior a 60000/mm³, hemoglobina \geq 8,5 gr/dl, albúmina \geq 2,8 gr/dl y creatinina \leq 1,5 mg/dl [179,337]. Se ha intentado explorar en estudios de vida real la seguridad y efectividad de la extensión del uso de sorafenib en pacientes con enfermedad hepática más avanzada. Varios estudios observacionales de cohorte validaron el uso de sorafenib en la vida real [339-341]. El estudio GIDEON fue un estudio observacional de cohorte prospectiva cuyo objetivo primario fue evaluar la efectividad del sorafenib en estos escenarios, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática avanzada [342]. Cuando se comparó la incidencia de efectos adversos, hubo mayor desarrollo de éstos en los pacientes Child Pugh B respecto al Child Pugh A, sobre todo en pacientes Child Pugh B8-9. Además, la discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos también fue mayor en los pacientes Child Pugh B (40%) respecto a aquellos Child Pugh A (29%). La mediana de sobrevida fue

significativamente inferior en pacientes Child Pugh B respecto a aquellos Child Pugh A y notoriamente inferior en pacientes Child Pugh C. Cuando se realizó un análisis estratificado de sobrevida en aquellos pacientes Child Pugh B, la mediana de sobrevida fue superior en aquellos con un score de hasta 7 respecto a aquellos con Child Pugh B8 o B9 [342]. De manera interesante, en un análisis multivariable de regresión Cox, evaluando variables asociadas a mortalidad pre inicio del sorafenib, se observó que tanto los niveles basales de bilirrubina como de albúmina fueron predictores independientes asociados al pronóstico pre inicio del sorafenib [342].

Desde el 2008 a la fecha se han estudiado en profundidad los eventos moleculares que llevan a la iniciación y progresión del HCC. En base a eso se han realizado muchos ensayos clínicos probando nuevas drogas para el tratamiento de primera línea del HCC. Hasta la fecha no existe agente que haya demostrado superioridad sobre el sorafenib en el tratamiento sistémico para HCC en estadio avanzado. Se ha explorado distintos ensayos clínicos el uso de otros fármacos tanto en estudios de no inferioridad como de superioridad respecto al sorafenib como objetivo primario. El sunitinib, antiangiogénico con efecto sobre el factor de crecimiento endotelial EGFR, ha fallado en demostrar no inferioridad en un ECCA de fase III [343]. Hubo mucha expectativa con brivanib (BRISK-FL trial) dado su efecto antiangiogénico pero a través de la inhibición de vías distintas a las del sorafenib (vía VEGF factor de crecimiento vascular-endotelial y vía FGF factor de crecimiento de fibroblastos). Sin embargo, tampoco demostró eficacia en un ECCA de no inferioridad [344]. Otros ensayos de fase III no han demostrado superioridad: erlotinib + sorafenib versus sorafenib + placebo (SEARCH trial, anti EGFR)[345], linifanib vs sorafenib (vía VEGF y factor de crecimiento derivado de plaquetas o PDGF)[346]. Asimismo, tampoco demostraron mayor eficacia en ensayos de fase II el dovitinib (vía VEGF, FGF y PDGF)[347], el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab + sorafenib demostró excesiva toxicidad y elevada incidencia de sepsis por el cual fue discontinuado [348]. También se han explorado combinación de citostáticos (esquema FOLFOX por ejemplo) e incluso el uso de inhibidores mTOR (everolimus) sin eficacia demostrada y con mayor efectos adversos.

Sin embargo, a pesar que durante 10 años hasta la fecha ninguna droga mostró siquiera no inferioridad al sorafenib en primera línea de tratamiento sistémico, los resultados preliminares de fase II [349] y luego de fase III comparando lenvatinib contra sorafenib (REFLECT trial), evidenciaron cumplir con el objetivo de no inferioridad [180]. Esta droga es un inhibidor de los receptores 1-3 del VEGF, de los receptores 1-4 del FGF y del receptor α del PDGF. Los criterios de elegibilidad del estudio REFLECT

fueron diferentes a los utilizados en los estudios SHARP y Asia-Pacífico, excluyendo aquellos pacientes con invasión tumoral de tronco portal y aquellos con compromiso tumoral intrahepático >50% del volumen hepático. Los criterios de elegibilidad fueron pacientes con función hepática conservada (Child-Pugh A), buen estado funcional (ECOG 0-1) y con tumores avanzados (BCLC-B con progresión intratable o BCLC-C). Esta droga está aprobada recientemente por ANMAT en nuestro país para el tratamiento del HCC.

El estudio REFLECT se trató de un ECCA de fase 3, no ciego (abierto) y multicéntrico cuyo objetivo primario era la no inferioridad en relación a la sobrevida global (límite superior de HR de 1.08) respecto al sorafenib. Del estudio de fase II se desprende que dado que el metabolismo primariamente en el hígado por la Citocromo P450 3A, puede provocar diferentes perfiles de toxicidad de acuerdo al nivel de funcionalidad hepática por lo que la dosis recomendada es de 12 mg/día para los pacientes Child Pugh A y de 8 mg para aquellos con peor función hepática (Child Pugh B)[349]. Sin embargo, cabe resaltar que solo se incluyeron pacientes Child Pugh A en el estudio REFLECT y en éste, se ajustó la dosis acorde al peso (12 mg día vía oral para ≥ 60 kg y de 8 mg para aquellos con < 60 kg). En el análisis por intención de tratar, el objetivo primario de no inferioridad en la sobrevida global fue logrado, con una mediana de sobrevida de 13.6 meses para el lenvatinib y de 12.3 meses para el sorafenib [HR 0.92, IC 95% 0.79;1.06][180]. Asimismo, se observó una mejor sobrevida libre de progresión y tiempo a la progresión radiológica (TTP), junto con mayor tasa de respuesta objetiva radiológica (ORR) considerando el criterio de mRECIST.

Si bien este estudio demuestra que el lenvatinib es una opción eficaz en el tratamiento de primera línea del HCC avanzado existen algunos datos importantes a tener en cuenta. En primer lugar, el diseño de no inferioridad debiera haber acompañado como objetivo primario, la evaluación de la incidencia de efectos adversos y de la discontinuación del tratamiento por dichos eventos. Este objetivo no fue contemplado, siquiera como objetivo secundario en el estudio REFLECT. Segundo, si bien el objetivo del estudio contempló la no inferioridad, no se alcanzó el objetivo de superioridad que había sido estimado en el tamaño muestral. Tampoco se compararon costos, ítem importante cuando se comparan estudios de no inferioridad. Finalmente, el diseño no ciego y abierto genera un sesgo de la intervención, dado que “el tratamiento nuevo” es inducido o estimulado a continuar el tratamiento a pesar del desarrollo de efectos adversos. Esto se vio claramente en las diferencias entre ramas con la duración del tratamiento siendo significativamente más prolongadas en la rama lenvatinib (mediana de duración del tratamiento 5.7 meses), mientras que la duración del tratamiento con sorafenib fue 3.7 meses. Esto es llamativo y cabe ser explicado

únicamente por el diseño, ya que la duración del tratamiento con sorafenib fue llamativamente inferior incluso a los estudios SHARP y Asia-Pacífico, aún sin haber diferencias significativas respecto a la incidencia de discontinuación del tratamiento entre lenvatinib y sorafenib a causa de efectos adversos.

En relación a los efectos adversos que fueron más frecuentes en el brazo de lenvatinib fueron la hipertensión arterial, la proteinuria, disfonía e hipotiroidismo, en cambio la diarrea, el síndrome mano-pie y la alopecia fueron más frecuentes con sorafenib. Asimismo, hubo una mayor incidencia de eventos adversos severos con el lenvatinib (57% vs 49%).

El resultado obtenido en el ensayo clínico REFLECT modifica las posibilidades terapéuticas futuras de los pacientes con HCC irresecable, permitiendo su indicación alternativa al sorafenib como primera línea de tratamiento. Quedan aún por identificar los subgrupos de pacientes que obtendrán mayor beneficio con una u otra droga, como también evaluar cuál será la droga de elección para segunda línea luego de progresión tumoral con lenvatinib.

Se encuentran actualmente distintos ECCAS de fase II y III en desarrollo que evaluarán la eficacia de otros antiangiogénicos (apatinib), antiangiogénicos en combinación (sorafenib + talidomida, sorafenib + tegafur/uracilo, sorafenib + temsirolimus) y la inmunoterapia sola o combinada con antiangiogénicos (ver módulo siguiente de inmunoterapia 6.13).

Recomendaciones:

1. Se recomienda el tratamiento sistémico de primera línea con sorafenib en pacientes con adecuada función hepática, BCLC B con progresión intratable o BCLC-C, performance status 0-1. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. El lenvatinib es una opción en primeral línea al sorafenib para pacientes sin invasión tumoral de la vena porta principal o compromiso intrahepático no superior al 50% del volumen hepático. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

Tratamiento sistémico de segunda línea.

Luego del inicio de primera línea con sorafenib, debe evaluarse: a) Tolerancia o intolerancia al tratamiento, b) progresión radiológica y c) progresión sintomática. La “tolerancia” se ha definido por consenso y aplicados como criterios de elegibilidad en ECCAs de fase III de segunda línea como al menos ≥ 400 mg/día por ≥ 20 de los últimos 28

días de sorafenib [181]. La progresión radiológica se trata en el apartado de evaluación de la respuesta radiológica mientras que la progresión sintomática es aquella que progresa más allá de un ECOG 2. De esto se desprende que el uso de tratamiento de segunda línea dependerá de la presencia del tipo de progresión radiológica [350] y de la tolerancia al sorafenib [181].

Numerosos ensayos clínicos planteados como 2^{da} línea de tratamiento para el HCC avanzado no pudieron demostrar beneficio clínico en cuanto a supervivencia global comparados contra placebo hasta la presentación de los resultados del estudio RESORCE [181]. Se ha explorado el brivanib (BRISK-PS, estudio ECCA de fase III)[351], axitinib (estudio de fase II)[352], everolimus (estudio EVOLVE-1, ECCA de fase III)[353] y ramucirumab (estudio REACH I de fase III)[146] con resultados negativos. Fue promisorio en estudio de fase II el tivantinib cuyo mecanismo de acción principal es la inhibición de la vía MET (bloqueo del factor de crecimiento hepatocitario)[354]. Sin embargo, recientemente se ha publicado los resultados del estudio de fase III dando paradójicamente resultados negativos en aquellos con alta expresión de la mutación MET en tejido tumoral [355]. Este ECCA ha sido pionero en demostrar la ausencia de utilidad por el momento en la realización de biopsia tumoral sistemática como predictor de la respuesta terapéutica en HCC en segunda línea, posteriormente confirmada de manera preliminar con el estudio CHECKMATE 040 con nivolumab [182]. En la actualidad, el regorafenib (estudio de fase III - RESORCE) [181], el cabozantinib (estudio de fase III - CELESTIAL) [183,184], el nivolumab (estudio de fase I/II no controlado - CHECK MATE 040)[182] y el ramucirumab (estudio de fase III - REACH I y REACH II) [146,356] son drogas que han demostrado eficacia en segunda línea respecto al placebo. En nuestro país, se encuentra por el momento aprobado por entes regulatorios solamente el regorafenib.

El estudio RESORCE fue un estudio de fase III controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en pacientes con HCC avanzado, Child-Pugh A, BCLC-B con progresión intratable (al menos 2 progresiones intrahepáticas) o BCLC-C que progresaron bajo tratamiento con sorafenib y que habían presentado tolerancia a la medicación. La randomización fue 2:1 estratificada acorde a valor de AFP >400 ng/ml, presencia de invasión macrovascular, invasión extrahepática y ECOG 0-1. La dosis de regorafenib fue de 160 mg/día en ciclos de 4 semanas (3 semanas continuo y 1 semana sin medicación o "período OFF"). El objetivo primario fue de superioridad del regorafenib respecto al placebo acorde a análisis por intención de tratar. La mediana de supervivencia fue de 10.6 meses (IC 95% 9.1;12.1 meses) para regorafenib y de 7.8 meses (IC 95% 6.3;8.8 meses) para el placebo, con un HR de 0.62 (IC 95% 0.50;0.79)[181].

Asimismo, el regorafenib presentó beneficio en el tiempo a la progresión radiológica, con una respuesta objetiva radiológica de 11% y un control radiológico de enfermedad de 65%. En los análisis post-hoc, el regorafenib presentó beneficio en la sobrevida en todos los escenarios y análisis de sensibilidad [181]. Sin embargo, debe resaltarse que los resultados observados en este análisis por subgrupos debe analizarse con precaución dado que el diseño del estudio no contempló el tamaño muestral adecuado para demostrar con suficiente poder (error β) diferencias en cada subgrupo. De hecho, en los subgrupos sin diferencias significativas, el grado de precisión de la estimación del efecto fue débil (IC 95% amplios).

Tanto el sorafenib como el regorafenib son inhibidores multikinasa, pero poseen ciertas características que diferencian ambas moléculas; el regorafenib tiene mayor actividad sobre los receptores del Factor de crecimiento vascular endotelial, produce una inhibición más intensa del receptor c-KIT y bloquea parcialmente al receptor TIE2. Los efectos adversos fueron los esperados para los inhibidores de multikinastas como hipertensión arterial, fatiga, diarrea y síndrome mano-pie. El 93% presentó eventos adversos, 46% grado III y 4% grado IV, con una discontinuación del tratamiento por intolerancia a la medicación en solo el 10 % de los pacientes [181].

Por otro lado, otro estudio, fase III, CELESTIAL mostró resultados positivos en cuanto a sobrevida comparando cabozantinib 60 mg/día vía oral vs. Placebo [184]. La estructura del cabozantinib como droga es semejante al regorafenib pero la actividad kinasa inhibitoria es diferente. En un principio se consideró al cabozantinib como un inhibidor dual de VEGFR-2 y c-MET, pero datos posteriores mostraron tener una mayor potencia inhibidora sobre MET, AXL, RET, FLT3 y Tie-2 que el regorafenib. El estudio CELESTIAL incluyó pacientes en estadio BCLC-B o C, Child Pugh A, ECOG 0-1, con tratamiento previo con sorafenib y progresión radiológica post 1 o 2 líneas de tratamiento sistémico previo, no excluyendo los pacientes de acuerdo a la tolerancia al sorafenib a diferencia del RESORCE. Se incluyeron 773 pacientes que se randomizaron 2:1. La mediana de sobrevida fue de 10.2 meses para cabozantinib y de 8 meses para el placebo, con un HR de 0.76 (IC 95% 0.63;0.92). Las reducciones de dosis y las discontinuaciones fueron más comunes en el brazo de cabozantinib, lo mismo que los eventos adversos como la eritrodisestesia palmo-plantar, la astenia y la diarrea fueron más comunes en el brazo de cabozantinib [184].

El anticuerpo monoclonal anti-VEGF ramucirumab se ha explorado inicialmente en segunda línea en pacientes con progresión radiológica post sorafenib (sean tolerantes o no) en dos ECCAs de fase III [146,356]. En el estudio REACH I, no hubo diferencias significativas en la sobrevida respecto al placebo. De un análisis post hoc y

opr subgrupos, se observó que en aquellos pacientes con valores de AFP superiores a 400 ng/ml, el ramucirumab tenía mejor eficacia respecto al placebo [146]. Esto motivó el desarrollo del ensayo de fase III o REACH II, incluyendo pacientes con HCC avanzado, Child Pugh A, BCLC-B o C y con valores de AFP >400 ng/ml. Este estudio, recientemente presentado, demostró beneficio en la sobrevida con el tratamiento con ramucirumab [356]. Este estudio mostró que ramucirumab redujo el riesgo de muerte un 29%, en pacientes que progresaron o no toleraron el sorafenib. La mediana de sobrevida fue de 8.5 meses para grupo ramucirumab y de 7.3 meses para el grupo placebo, con un HR de 0.71 (IC 95% 0.53;0.95). Asimismo, se observó una mejor tiempo a la progresión radiológica y mayor respuesta radiológica objetiva con mayor control radiológico de enfermedad respecto al placebo. El ramucirumab se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos, principalmente hiponatremia e hipertensión arterial. Sería el primer estudio que estaría orientado a seleccionar pacientes según un biomarcador, como la AFP [356]. El tratamiento en primera y segunda línea con inmunoterapia se trata en el punto 6.13.

Recomendaciones:

1. Se recomienda el tratamiento sistémico de segunda línea con regorafenib en pacientes con progresión radiológica y tolerancia al sorafenib con adecuada función hepática, BCLC B con progresión intratable (2 progresiones intrahepáticas consecutivas o BCLC-C, performance status 0-1. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Se aguarda la aprobación de entes regulatorios nacionales (ANMAT) para el uso de cabozantinib y se recomienda su uso como opción en segunda línea post progresión y tolerantes o no tolerantes al sorafenib para pacientes con función hepática conservada, buen estado funcional ECOG 0-1 y estadios BCLC-B con progresión intratable o BCLC-C. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. El cabozantinib podría utilizarse como tercera línea de tratamiento sistémico, en pacientes que hayan recibido sorafenib y 2 tratamientos sistémicos previos. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
4. Se aguarda la aprobación de entes regulatorios nacionales (ANMAT) para el uso de ramucirumab y se recomienda su uso como opción en segunda línea post progresión y tolerantes o no tolerantes al sorafenib para pacientes con función hepática conservada, buen estado funcional ECOG 0-1 y estadios

BCLC-B con progresión intratable o BCLC-C y con valores de AFP superiores a 400 ng/ml. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.13 Inmunoterapia en el tratamiento del hepatocarcinoma.

El otro grupo de tratamientos incorporados recientemente para el HCC avanzado comprende el empleo de anticuerpos monoclonales *inmunoestimuladores*, particularmente los inhibidores de los puntos de control ("*check-point inhibitors*"). La inmunoterapia en el tratamiento del cáncer es todo un desafío y abre un nuevo paradigma. Durante el año 2018, han recibido el premio Nobel de Medicina los doctores Tasuku Honjo de la Universidad de Kyoto, Japón y James Allison de la Universidad de Texas, Estados Unidos. Ambos descubrieron durante la década del '90 puntos clave de inhibición fisiopatogénica de la respuesta inmune inducida por células tumorales: vía muerte celular programada (PD-1 y sus ligandos PDL-1, PDL-2) y la proteína citotóxica 4 asociada a linfocitos T (CTLA-4 y sus ligandos). Tanto el CTLA-4 y PD-1 se expresan en el linfocito T efector. Normalmente, la activación de linfocitos T, necesaria para la eliminación de células cancerígenas, es mediada por la presentación a través del complejo mayor de histocompatibilidad por la célula presentadora de antígenos (complejo HLA clase I o II). Para que una célula T se active, genere expansión clonal y la consecuente respuesta inmunológica celular T, debe haber moléculas co-estimulatorias a la unión del HLA y ligando en el linfocito T (unión CD80 y CD 86 con sus ligandos). Por otro lado, como mecanismo de autorregulación existen moléculas co-inhibitorias de la activación T, como lo son la unión de PD-1 y sus ligandos PDL-1 y PDL-2, así como también la unión CTLA-4 y sus ligando. Esto genera un bloqueo de la activación y expansión clonal T (señal de inhibición). La unión de PD-a o CTLA-4 con sus ligandos en la interacción de la célula presentadora de antígenos y el linfocito efectos, genera freno de la respuesta T (bloqueo de la activación y expansión clonal). Las células cancerígenas expresan PDL-1 y ligandos de CTLA-4, inducidos por el receptor de interferón gamma (que es secretado por la respuesta inmunológica contra el cáncer), lo cual genera un mecanismo inmunológico de evasión y bloqueo de la respuesta T en el tejido tumoral (mecanismo de escape del cáncer).

Tanto Tasuku Honjo como James Allison evaluaron modelos murinos de bloqueo de esa respuesta inhibitoria, generando la desinhibición de la respuesta T anti oncológica durante los años 2000 y 2001. En el año 2005 se desarrolló el primer anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti PD-1 (nivolumab) y que bloquea dicha inhibición de la respuesta T. Posteriormente, se desarrollaron: moléculas anti PD-1

(nivolumab, pembrolizumab IgG4), anti CTLA-4 (tremelimumab IgG1, ipilimumab IgG1) y anti PD-L1 (atezolizumab IgG1, durvalumab IgG1 y avelumab IgG1). Todos estos son denominados "*inhibidores check-point*". Se han aprobado para el tratamiento del cáncer algunos anticuerpos monoclonales, como por ejemplo el nivolumab para el tratamiento del melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de células claras renales post progresión a antiangiogénicos, cáncer urotelial avanzado, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón no células pequeñas. Asimismo el pembrolizumab también ha sido explorado en estos escenarios. En HCC, se encuentran en evaluación el uso de estas moléculas para el tratamiento en primera y segunda línea, habiéndose explorado inicialmente en segunda línea. Dado la inducción de desinhibición de la respuesta inmunológica por estas moléculas, se ha tenido recaudo en el tratamiento de pacientes con HBV y HCV ya que podrían generar rebrotes bioquímicos de daño hepático inducido por la respuesta T.

Inmunoterapia en primera línea de tratamiento sistémico. Actualmente se encuentran en desarrollo distintos ECCAs en primera línea controlados con sorafenib o lenvatinib. Se encuentran en desarrollo actual, entre otros, un estudio de fase III en curso de superioridad comparativa de nivolumab versus sorafenib (CheckMate 459 (NCT02576509), como también el ensayo clínico HIMALAYA, que compara sorafenib vs durvalumab (anti PDL-1) vs durvalumab + tremelimumab (CTLA-4) y otro ECCA evaluando la combinación de pembrolizumab + lenvatinib vs lenvatinib. Se aguardan resultados de dichos ECCAs.

Inmunoterapia en segunda línea de tratamiento sistémico. La inmunoterapia contra el HCC ha sido mayormente explorada inicialmente en segunda línea en pacientes con progresión post sorafenib (tolerantes o intolerantes). El tremelimumab ha sido explorado en un ensayo exploratorio de fase II no controlado en pacientes con HCV+ post al menos una línea previa de tratamiento sistémico. Se observó que el uso de tremelimumab no indujo brotes bioquímicos, en algunos casos se observó marcada disminución de la carga viral del HCV y fue un tratamiento bien tolerado y seguro [357]. En un estudio de fase I/II no controlado con inmunoterapia con nivolumab estudio CheckMate 040 (anti PD-1) en pacientes post progresión o intolerancia a sorafenib, se observó una llamativa y sostenida respuesta radiológica objetiva de 19% [182]. Esto motivó su aprobación transitoria por la FDA en Estados Unidos como tratamiento de segunda línea y generó el desarrollo de un estudio de fase III en curso de superioridad comparativa de nivolumab versus sorafenib (CheckMate 459 (NCT02576509).

El estudio Checkmate 040 fue un ECCA no controlado, de fase I-II, de expansión y escalamiento de dosis en el que se empleó el inhibidor de PD-1, Nivolumab, en pacientes con HCC avanzado [182]. Se incluyeron pacientes tanto Child Pugh A como Child Pugh B. La 1º fase de escalamiento de dosis de Nivolumab analiza, diferentes dosis que comprenden desde 0.1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas (en infusión intravenosa continua en 30 minutos) en 48 pacientes con HCC avanzado. Basados en los resultados de la fase de escalamiento de dosis, la dosis de 3 mg/kg o dosis máxima de 240 mg cada 2 semanas fue seleccionada para la fase de expansión, incluyendo 214 pacientes. En este grupo de pacientes, el tratamiento con nivolumab mostró adecuada tolerancia y seguridad y una respuesta radiológica objetiva del 20%, con 3 respuestas completas (CR), 39 respuestas parciales (PR), y un índice de control de enfermedad de 64%. Los niveles basales de expresión de PD-L1 en tejido tumoral no impactaron en las respuestas. La sobrevida a 9 meses fue de 74% (IC 95% 67%;79%. Los pacientes respondieron independientemente de la infección viral crónica por virus HCV o HBV y el haber realizado tratamiento previo con sorafenib. Los efectos adversos más comunes observados fueron: rash, elevación de las enzimas hepáticas y pancreáticas y prurito con frecuencias mayores al 10% de los casos.

Existen otros ensayos clínicos con inmunoterapia fase III en curso en 2º línea como Keynote 240 con pembrolizumab vs tratamiento paliativo y el Keynote 394 con pembrolizumab vs. placebo. Se aguardan resultados.

Combinación de Inmunoterapia con otros fármacos en primera y segunda línea de tratamiento sistémico.

Asimismo, como se mencionó, la inmunoterapia abriría áreas previamente no exploradas de combinación de tratamientos tanto en primera como segunda línea. Dichos ensayos se encuentran en desarrollo tanto en fase I, como fase II y III. Se han explorado además, la combinación de tratamientos locorregionales con inmunoterapia [358].

6.14 Valoración y evaluación clínica pre y post tratamiento sistémico. Manejo de efectos adversos.

La evaluación clínica de pacientes con tratamientos sistémico también debe contemplar el desarrollo de toxicidad o efectos adversos por los fármacos, el impacto en el performance status, la calidad de vida, la progresión radiológica y la progresión o complicaciones de la cirrosis.

Del análisis conjunto del estudio SHARP y Asia-Pacífico se desprende que el sorafenib presentó eficacia en todos los escenarios evaluados en un subanálisis. Estos deben contemplarse con precaución dado que el tamaño muestral no fue estimado para evaluar diferencias significativas. De todas maneras, predictores de mayor beneficio al tratamiento con sorafenib son la ausencia de enfermedad extrahepática, la hepatitis C como enfermedad subyacente y un bajo cociente neutrófilos/leucocitos [145]. Valores elevados de AFP y la invasión vascular macroscópica son variables de pobre pronóstico a nivel global en estos pacientes, pero aún en este subgrupo el tratamiento demostró beneficio sobre placebo [145]. Respecto al status Child Pugh del paciente, se sabe que el sorafenib está indicado en pacientes Child Pugh A. Sin embargo algunos paciente Child Pugh B fueron tratados en estudios de la vida real como se ha mencionado con anterioridad. Estos pacientes tuvieron mayor tasa de interrupción del tratamiento por descompensación de la cirrosis. Sin embargo no todos los Child Pugh B son iguales, los pacientes estadio B7 tiene un comportamiento similar a los A. De esta manera la indicación de tratamiento podría extenderse a pacientes Child Pugh B7 [342]. El uso de score de ALBI (albúmina-bilirrubina)[359] podría ser útil en la evaluación pronóstica pre inicio de sorafenib.

Durante y previo al tratamiento sistémico debe evaluarse en cada visita el desarrollo de eventos adversos relacionados con las drogas y el desarrollo de complicaciones por la enfermedad hepática, que determinarán la necesidad de reducción de dosis, suspensión transitoria o definitiva del fármaco. Esto debe considerarse como *“intolerantes al tratamiento sistémico”*. Esta definición es importante en la práctica clínica ya que define no solo qué candidatos son pasibles de inicio del tratamiento con drogas de segunda línea sino también con qué drogas debieran ser tratados.

Los principales efectos adversos del sorafenib son fatiga, diarrea y los eventos dermatológicos que van desde el rash al síndrome mano pie [179,337]. Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados y controlados frecuentemente con la intención de prevenir y tratar los eventuales eventos adversos. Debe evaluarse clínicamente dentro de los primeros 15 días del inicio del tratamiento sistémico a todos los pacientes. Idealmente debe iniciarse con dosis de 800 mg día y ajustar dosis o reducción de dosis a 600 mg o 400 mg día acorde a la presencia y severidad de efectos adversos [360]. Se debe evaluar en cada visita la presión arterial, la evaluación exhaustiva de eventos dermatológicos, insistiendo en la prevención y tratamiento de los mismos, así como también podrá tratarse con antidiarreicos la presencia de diarrea. Debe evaluarse un laboratorio completo al menos mensual con el fin de evaluar toxicidad por sorafenib

(elevación de bilirrubina, elevación de transaminasas, trastornos tiroideos o pancreáticos exócrinos). Habitualmente, se clasifican los eventos adversos asociados a los antiangiogénicos acorde al tiempo y severidad de presentación: a) muy tempranos o de aparición dentro de los 2 primeros meses de inicio del tratamiento (hipertensión arterial, síndrome mano-pie, rash, edema, prurito y síntomas gastrointestinales), b) tempranos: además de los previos, foliculitis, hipo o hipertiroidismo y c) tardíos: eventos cardiovasculares isquémicos o hemorrágicos, disfunción pancreática exócrina (esteatorrea).

Se ha asociado la aparición de efectos adversos dermatológicos tempranos dentro de los primeros 45 días de inicio del tratamiento con mejor sobrevida [341]. Sin embargo, esto no fue confirmado en el estudio GIDEON [342], de hecho el efecto fue más frecuente en pacientes Child Pugh A respecto a los pacientes Child Pugh B. Si bien este hallazgo ha sido evaluado en cohortes externas [361], la relación entre los eventos dermatológicos y el beneficio en la sobrevida debiera confirmarse mediante hipótesis sustentada en un mecanismo fisiopatológico plausible siendo adecuadamente ajustado por variables confundidoras.

Respecto al manejo de los eventos adversos relacionados con los tratamientos de primera y segunda línea, vale resaltar que muchos comparten el perfil de eventos adversos comunes a los antiangiogénicos. Ya se ha resaltado la mayor incidencia de eventos dermatológicos y diarrea con sorafenib y la hipertensión arterial, proteinuria e hipo/hipertiroidismo con el lenvatinib. Vale resaltar que si bien el RESORCE ha excluido pacientes “intolerantes” al sorafenib (ver definición clínica explícita), esto no implica necesariamente que se presenten los mismos efectos adversos con el mismo grado de severidad con el tratamiento con regorafenib. Incluso, pacientes con tolerancia al sorafenib pueden no tolerar el regorafenib y viceversa. En relación al cabozantinib, ya se ha mencionado sus efectos adversos más frecuentes que debieran ser evaluados y tratados como la eritrodisestesia palmo-plantar, la astenia y la diarrea. El ramucirumab se ha asociado a mayor incidencia de hiponatremia y de hipertensión arterial.

Los efectos adversos relacionados con la inmunoterapia han sido reportados en el 83% de los pacientes y eventos adversos serios en menos del 10%. Estos fármacos han demostrado adecuada tolerancia y baja incidencia de reacciones de hipersensibilidad durante la infusión. Se administran en un tiempo no mayor a 30 minutos en bomba de infusión continua cada 15-20 días. La aparición de eventos adversos suceden dentro de los primeros 30 días, siendo habitualmente relacionados con fenómenos inmunológicos. Los eventos adversos más frecuentes reportados en el

estudio CHECK MATE 040 fueron el rash 23%, prurito 19%, diarrea 10%, fatiga 8% y alteración de los exámenes de laboratorio como elevación de AST y ALT 15-21%, elevación de amilasa y lipasa 19-21%, anemia 8%. En todos los casos, los efectos adversos serios fueron menores al 10%, en cuyo caso y acorde al órgano implicado el manejo va desde la suspensión transitoria de la droga, el inicio de tratamiento esteroideo con meprednisona 0.5 a 2 mg/kg día y la suspensión definitiva de la droga [182]. Finalmente, es importante tener presente que el riesgo de flares o rebrotes bioquímicos en pacientes con HCV crónica es infrecuente por lo que no se recomienda el tratamiento antiviral como requisito necesario para el inicio; en cambio, en pacientes con HBV crónica, se recomienda tener control viral bajo tratamiento con una carga viral menor a 100 UI/ml [182]. Aún la inmunoterapia en hepatocarcinoma no está aprobada por entidades regulatorias nacionales.

Recomendaciones:

1. Se recomienda contemplar y tener presente el perfil de efectos adversos más frecuentes para cada fármaco tanto de primera y segunda línea y evaluar los grado de severidad acorde a terminología apropiada. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

7.0. Objetivos terapéuticos y evaluación de la respuesta anti tumoral por imágenes.

Objetivos del tratamiento oncológico del hepatocarcinoma.

El objetivo principal de los tratamientos anti tumorales del HCC es idealmente la curación o erradicación del cáncer, evitando la recurrencia tumoral para tratamientos con intención curativa como la RFA, la resección quirúrgica o el trasplante; y la mejora o prolongación del tiempo de sobrevida para tratamientos con intención paliativa o no curativa como lo son la TACE, la TARE y el tratamiento sistémico de primera y segunda línea [362]. Dado que la mayoría de los HCC asientan en pacientes con enfermedad hepática en fase de cirrosis, la conjunción de tolerabilidad, complicaciones de los tratamientos y riesgo de descompensación de la cirrosis, hacen de éste cáncer una circunstancia de enorme desafío terapéutico.

Es por esto que en un mismo paciente, puede suceder la progresión de enfermedad hepática o descompensación de la cirrosis durante la evolución propia de la enfermedad hepática o como consecuencia o evento adverso del tratamiento antitumoral instaurado. Es por esto que en el objetivo de la mejora en la sobrevida, el riesgo de descompensación y el consecuente impacto en la sobrevida final, es un evento “competitivo” en relación a la eficacia de los tratamientos antitumorales específicos. Por

esto, es importante considerar que en un mismo paciente puede haber “*progresión radiológica tumoral*” y “*progresión intratable*” dado al desarrollo de descompensación de la cirrosis [350,362,363].

Por otro lado, la reducción de tamaño o volumen tumoral ha sido extensamente validado como marcador subrogante de mejora en la sobrevida en distintos tipos de cáncer. Es por esto que en numerosos ECCAs, el objetivo primario fue la mejora en el tiempo a la progresión radiológica (TTP) y éste ha sido instaurado como un evento de interés. Sin embargo, el TTP como objetivo primario no deja de tener riesgo de sesgos de información y de selección. Por esto, el TTP es discutible como objetivo duro en términos epidemiológicos y ha sido todo un paradigma oncológico en HCC [362,364]. Reiterados son los ejemplos de falla en la eficacia en mejora en la sobrevida a pesar de un mejor TTP en HCC tanto en tratamientos locorregionales o sistémicos [288,344]. Tampoco lo es un objetivo duro o relevante la mejora de calidad de vida evaluada mediante cuestionarios de calidad de vida, en tanto y en cuanto no haya una mejora en la sobrevida. Dicho de una manera más explícita, no hay peor estado de salud que el fallecimiento en sí mismo.

En definitiva, es importante resaltar que el objetivo primario de un estudio es lo relevante desde el punto de vista de la eficacia terapéutica. Hemos visto que, estudios diseñados de superioridad contra tratamientos estándar, presentan “*diferencias estadísticas no significativas*” en cuanto a la sobrevida. Esto no implica que el tratamiento A sea equivalente al B; si no más bien, que el A no demostró ser superior al B y por lo tanto el tratamiento B sigue siendo el de referencia y el A no es “una opción al B”. Para esto, el diseño debiera haber sido un estudio de no inferioridad en donde el tamaño muestral requerido hubiese sido claramente mucho mayor [319].

Valoración y evaluación de la respuesta antitumoral radiológica en hepatocarcinoma.

La valoración de la eficacia de la respuesta antitumoral en HCC debe contemplar no solo la respuesta imagenológica sino también el impacto en la enfermedad hepática subyacente anteriormente mencionado. La evaluación de la respuesta anti tumoral se debe realizar mediante imágenes trifásicas-dinámicas, habitualmente entre las 4-6 semanas de realizado el tratamiento locorregional y cada 8-12 semanas para la evaluación de tratamientos sistémicos. En el caso de la RFA o PEI se recomienda efectuar el primer control a los 3 meses del procedimiento para evitar confusión por la presencia de cambios inflamatorios inherentes al tratamiento en controles mas tempranos. Cabe mencionar que en este caso la presencia de realce periférico continuo

en fase arterial o portal puede ser un hallazgo habitual de origen inflamatorio y no debe ser mal interpretado como persistencia de enfermedad. Tal como ocurre en el diagnóstico, la valoración de la respuesta al tratamiento debe efectuarse mediante tomografía computada con múltiples detectores (TCMD) o resonancia magnética de alto campo ya sea 1.5T o 3T (RM) con contraste EV y estudio multifásico hepático que debe incluir fase arterial tardía, fase portal y fase tardía o de equilibrio. En el caso de la radioembolización con Y90, la valoración de la respuesta difiere de los 2 métodos anteriores ya que los cambios inflamatorios que se generan en el parénquima circundante son más notorios y persistentes y el efecto terapéutico tarda más tiempo en manifestarse. De tal manera que se efectúa un primer control a los 45 días, generalmente en búsqueda de complicaciones. Un segundo control se efectúa a los 3 meses en donde se puede comenzar a observar devascularización como respuesta al tratamiento pero la respuesta máxima puede llegar a verse recién a los 6 meses del mismo. Por lo tanto no se recomienda sugerir ausencia de respuesta antes de los 6 meses de tratamiento a menos que la progresión de enfermedad sea evidente. Al igual que en el caso de la radiofrecuencia, puede existir aparición de realce periférico continuo en la lesión tratada con necrosis del resto de la lesión, hallazgo que representa buena respuesta al tratamiento. En todos los casos en los cuales halla respuesta radiológica completa luego de tratamientos locoregionales, se recomienda efectuar control evolutivo cada 3 meses durante el primer año; y luego cada 6 meses entre el 2do y 5to año.

En términos generales, es importante resaltar lo descrito en la Figura Suplementaria 2. Una lesión que sea evaluable la respuesta del tratamiento instaurado debe nombrarse como "*lesión diana o target*" siempre y cuando cumpla: diagnóstico de HCC, mida al menos 10 mm de diámetro, sea potencialmente tratable y al menos tenga refuerzo arterial en imágenes [332,365]. Luego de la instauración de un tratamiento anti tumoral, puede presentarse respuesta oncológica parcial, completa, respuesta o enfermedad estable o progresión tumoral. El tipo de respuesta se clasifica en 4 categorías: Respuesta completa (100% de devascularización, sin evidencia de tumor viable), respuesta parcial (devascularización mayor del 30%, con persistencia de tumor viable), progresión (incremento de la vascularización mayor al 20%) y enfermedad estable (no presenta cambios, ni respuesta parcial ni progresión) [332,365].

Para estandarizar estos criterios a través de la práctica diaria y sobre todo, a través de ECCAs, existen distintos modelos de evaluación como los criterios RECIST 1.1, mRECIST (RECIST modificados), EASL y WHO. En términos generales, los criterios

RECIST contemplan diámetros tumorales completos mientras que los mRECIST o EASL valoran el refuerzo arterial residual de cada lesión de HCC [332,365].

Se recomienda que la evaluación radiológica durante el seguimiento de un paciente, sea acorde a un criterio objetivable, idealmente mRECIST para tratamientos locorregionales y RECIST 1.1 o mRECIST para la evaluación de la respuesta de tratamientos sistémicos. Esto es consecuencia del efecto heterogéneo que pueden ejercer los fármacos antiangiogénicos con la dificultosa evaluación del refuerzo arterial en este contexto [366]. La tabla 3 demuestra los criterios de evaluación radiológica acorde a sistemas de evaluación de respuesta.

El sistema LIRADS también puede utilizarse en el seguimiento de las lesiones tratadas asignando 4 posibles categorías: **LR-TR no evaluable** (existe una lesión tratada pero no se puede evaluar la respuesta por degradación de la imagen por limitaciones técnicas o artificios), **LR-TR no viable** (la lesión tratada no tiene signos de actividad), **LR-TR equivoca** (la lesión tratada muestra dudosa persistencia de actividad) y por último **LR-TR viable** (lesión tratada que continua con signos de actividad) [115,129]. Sin embargo, el LIRADS aún no ha sido validado en ECCAs para la evaluación de la respuesta tumoral.

Finalmente, con la introducción de la inmunoterapia en cáncer, los criterios de evaluación de respuesta radiológica probablemente deban adaptarse dado que luego del inicio y en las primeras evaluaciones radiológicas post inmunoterapia, puede suceder el aumento significativo de las lesiones tumorales como consecuencia de la infiltración inmunológica de células inflamatorias (linfocitos T y B principalmente). Es por esto que en los ECCAs en desarrollo, la evaluación post inmunoterapia se cataloga como iRECIST y contempla el aumento del diámetro de las lesiones a la primera evaluación radiológica.

Recomendaciones:

1. Se recomienda que la evaluación radiológica durante el seguimiento de un paciente, sea acorde a un criterio objetivable, idealmente mRECIST para tratamientos locorregionales y RECIST 1.1 o mRECIST para la evaluación de la respuesta de tratamientos sistémicos. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. No se recomienda considerar el tiempo a la progresión radiológica o TTP como objetivo subrogante de mejora en la sobrevida en pacientes con HCC. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

7.1. Progresión en estadio intermedio y avanzado.

Con el advenimiento de nuevos tratamientos locorregionales, nuevos tratamientos sistémicos y la futura combinación de ambos, deben haber lineamientos claros en el algoritmo de tratamiento secuencial de estos pacientes. De los ECCAs previos que involucran pacientes en estadio BCLC-B, aquellos con progresión radiológica sostenida a pesar de dos tratamientos consecutivos de TACE deberían considerarse como elegibles para iniciar tratamiento sistémico de primera línea. Esta recomendación se sustenta en la inclusión o criterios de elegibilidad de ECCAS de tratamiento sistémico de primera línea [179,180,344].

Una opción con evidencia aún incierta es la utilización de TARE en pacientes con progresión radiológica luego de primer sesión de TACE, siendo elegibles para TARE en BCLC-B. En el estudio SARAH y SIRveNIB, la TARE no ha demostrado superioridad respecto al tratamiento sistémico en pacientes BCLC-B con progresión radiológica tumoral luego de dos sesiones de TACE o en aquellos BCLC-C con invasión vascular en ausencia de enfermedad extrahepática. En un análisis post hoc del SARAH, aún deja incierta un área de futura exploración de la TARE como rescate en pacientes con progresión radiológica BCLC-B post primer sesión de TACE [319,320].

En pacientes bajo tratamiento sistémico de primera línea, la progresión radiológica evaluada por RECIST 1.1 o mRECIST define elegibilidad para iniciar tratamiento de segunda línea [181,182,184,356]. Sin embargo, el tipo de progresión radiológica en pacientes BCLC-C marca pronóstico y guía la toma de decisiones respecto al inicio de segunda línea [350]. La presencia de nueva lesión intrahepática (excepto el compromiso difuso) o aumento del diámetro de lesión previa intrahepática tienen mejor pronóstico que la presencia de nueva lesión extrahepática/aumento del diámetro de lesión extrahepática y de nueva invasión vascular [350]. Por lo tanto, para iniciar tratamiento sistémico de segunda línea se sugiere aguardar segunda progresión intrahepática en aquellos pacientes en BCLC-B bajo tratamiento con sorafenib [350].

Recomendaciones:

1. Se recomienda iniciar tratamiento sistémico de primera línea en pacientes en estadio BCLC-B con progresión radiológica sostenida a pesar de dos tratamientos consecutivos de TACE. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Aún es incierta y un área de futura exploración de la TARE como rescate en pacientes con progresión radiológica BCLC-B post primer sesión de TACE.

3. En pacientes BCLC-C bajo tratamiento sistémico de primera línea, la progresión radiológica define elegibilidad para iniciar tratamiento sistémico de segunda línea. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

4. Para iniciar tratamiento sistémico de segunda línea se sugiere aguardar segunda progresión intrahepática consecutiva en aquellos pacientes en estadio BCLC-B bajo tratamiento con sorafenib. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

8.0. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico.

Dado que la gran mayoría de los pacientes con HCC presentan cirrosis, las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento del HCC representan mayormente a esta población. Sin embargo es conveniente establecer las siguientes aclaraciones: a) el diagnóstico de hepatocarcinoma en paciente sin cirrosis debe establecerse mediante la histología, y no debe basarse en estudios de imágenes y b) el algoritmo BCLC no contempla el manejo de pacientes sin cirrosis. En estos pacientes se sugiere contemplar como primera línea la resección hepática, aún cuando la carga tumoral intrahepática sea grande o con HCC multinodular o con invasión portal subsegmentaria (en ausencia de enfermedad extrahepática). Los tratamientos sistémicos o con otros citostáticos (quimioterapia sistémica) no están sustentados en evidencia de calidad alta y se han explorado en reporte de casos o serie de casos.

En un estudio de cohorte dual de nuestro país en el cual se evaluó el grado de adherencia al BCLC en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica diaria se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los pacientes no cirróticos, en los cuales no está validado el BCLC [111]. La adherencia al BCLC fue inferior en este subgrupo cuando se los comparó con los pacientes con cirrosis (42% vs 55%; $P=0.04$). El impacto de la adherencia al BCLC en la sobrevida fue no significativo en el subgrupo no cirrótico con un HR de 0.78 (IC 0.36;1.72); mientras que en pacientes con cirrosis la adherencia permaneció asociada a mejor sobrevida a 5 años con un HR de 0.60 (IC 0.47;0.77).

Recomendaciones:

1. Se recomienda confirmar mediante anatomía patológica el diagnóstico de HCC en pacientes en hígado sano o no población en riesgo (ver recomendaciones y calidad de la evidencia en módulos de epidemiología y diagnóstico).

2. En caso de HCC inoperable en pacientes con hígado sano o no cirrótico, se puede contemplar utilizar el algoritmo BCLC pero se recomienda individualizar el tratamiento. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

9.0. Consideraciones finales.

Rol del hepatólogo clínico en el manejo de pacientes con hepatocarcinoma.

En épocas pasadas, el HCC era una patología diagnosticada en forma incidental sobre todo en los pacientes que estaban en seguimiento por cirrosis hepática. En este contexto, las chances de opciones terapéuticas curativas estaban muy reducidas. Con la sofisticación de técnicas por imágenes se logró establecer el diagnóstico en forma precoz y con ello ofrecer mayor número de opciones terapéuticas, aumentado la sobrevivencia a los pacientes gracias a la conformación de equipos multidisciplinarios entrenados en esta patología. Este enfoque debe estar compuesto idealmente de hepatólogos, oncólogos, cirujanos hepatobiliares y de trasplante, imagenólogos e imagenólogos intervencionistas además de patólogos específicamente formados [8].

¿Cuál es el rol del hepatólogo en este escenario? Dado que la gran mayoría de los HCC asientan en pacientes con enfermedad hepática pre existente o con factores de riesgo para el desarrollo de las mismas, su rol en el manejo de estos pacientes debe ser prioritario [8]. Esto se sustenta además, en que la mayor parte de la evidencia científica nacional y del resto del mundo relacionada a estos que han marcado el manejo diagnóstico y terapéutico del HCC proviene de líderes de opinión desde la Hepatología o Cirugía Hepatobiliopancreática [76][100,151,153,173,179-181,284,307,367].

Generalmente el hepatólogo es el primer punto de contacto que se instaura entre paciente y su entorno familiar y con el equipo multidisciplinario [368-371]. Naturalmente, la mayoría de las veces asume el rol de profesional de cabecera, encargado de coordinar la labor del resto del equipo, optimizar el flujo de información entre sus miembros, así como también con el paciente y su entorno. Específicamente, el hepatólogo es el principal encargado de identificar los sujetos con mayor riesgo de desarrollar HCC y planificar su vigilancia clínica. Una vez establecido el diagnóstico, el hepatólogo contribuirá a la estadificación de la enfermedad evaluando la severidad de su enfermedad hepática subyacente (cirrosis), su progresión, así como el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática y complicaciones de la cirrosis o las distintas modalidades terapéuticas. El hepatólogo debe articular la derivación a los centros de trasplantes cuando el escenario lo amerite, también puede ser el responsable de implementación de tratamientos oncológicos sistémicos si posee la experiencia necesaria. Finalmente puede ser el puente entre el paciente y la posibilidad de participar de ensayos clínicos tanto en el desarrollo de nuevas modalidades diagnósticas y terapéuticas.

¿Cuál es el rol de las sociedades científicas en este escenario? Es necesario también asumir que el rol de la hepatología es desarrollar, expandir y multiplicar el conocimiento sobre dicha enfermedad ya que por su alta prevalencia se ha convertido en la tercera causa de muerte por enfermedades neoplásicas y en una de las primeras indicaciones de trasplante hepático. Para cumplir su rol eminentemente educativo, la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) debería, entre otras cosas, actualizar sistemáticamente las guías de práctica clínica del HCC en lo referido a criterios diagnósticos, políticas de tamizaje y opciones terapéuticas en función del estadio de la enfermedad considerando siempre su aplicabilidad en el medio local. Más aún, la AAEEH con el objeto de disminuir eficientemente la carga de la enfermedad, debiera involucrarse también en el desarrollo de políticas de prevención primaria y secundaria de las hepatopatías subyacentes que predisponen al HCC.

Otro paso clave en la optimización del manejo del HCC es la transferencia del conocimiento a la base de la pirámide médica, en donde los pacientes son atendidos en primera instancia. ¿Cómo lograr entonces que médicos no especialistas reconozcan la patología de manera temprana para así ayudar a los pacientes a ser derivados y tratados de manera adecuada? La intervención más eficiente para que ello ocurra es la educación médica continua, donde la AAEEH y sus miembros ejercen un claro liderazgo de campo a partir de su experiencia en el manejo del paciente cirrótico, con HCC.

Puertas adentro, la AAEEH también debiera promover en sus miembros la vocación a actualizar sistemáticamente datos de prevalencia, factores de riesgo, manejo e impacto de la enfermedad en el país. No podremos reconocer la realidad del problema si no tenemos relevamiento dinámico sobre prevalencia real y manejo de la patología en su conjunto. El monitoreo de la adherencia de la toma de decisiones terapéuticas siguiendo guías de práctica clínica locales e internacionales es otro aspecto necesario que debiera dar la AAEEH para que el paciente tenga opciones de curación y tratamiento según estándares internacionales [111].

Por último, es necesario resaltar la importancia de la difusión orientada a la población general. Dado el orden de magnitud del impacto del HCC, la divulgación de esta enfermedad debería ser uno de los pilares a tener presente por esta asociación, ya que como mencionáramos previamente, es una de las patologías neoplásicas que más vidas afecta luego del cáncer de colon, mama y pulmón. Establecer programas de educación dirigidos a la población general permitirá incrementar la alerta y un diagnóstico precoz.

Participación de Panel de Expertos.

Evaluación general y desarrollo de la guía: F Piñero, M Tanno, G Aballay Soteras. Comisión GRADE: F Piñero, M Tisi Baña. Epidemiología: E Fassio, V Reggiardo, A Gadano, S Marciano. Vigilancia: S Mengarelli, M Dirchwolf, S Borzi. Diagnóstico: M Volpachio, J P Perotti, F Diaz Telli, J C Spina, A Ruff. Estadificación: N Fernández, A Ruf, C Lagues, M Amante, MT García de Dávila. Ablación: L McCormack, M Maraschio. Resección: E de Santibañes, L McCormack, G Podestá. Adyuvancia: E Ridruejo, V Descalzi, M Maraschio, M Anders. Soteras. Trasplante: F Villamil, M Anders, G Podestá, V Descalzi, M Maraschio. Tratamiento locorregional endovascular: G Eiselle, R García Mónaco, G Mazzolini. Tratamiento sistémico: E Ridruejo, F Perazzo, G Mazzolini.

Declaración de Conflictos de Interés.

Agradecimientos.

Los coordinadores de la presente guía agradecen a la comisión directiva de la A.A.E.E.H, a todos los socios y a todo el panel de expertos que participaron directa e indirectamente en el desarrollo de esta guía de práctica clínica.

Referencias.

- [1] Fassio E, *las Enfermedades del Hígado de GMYLAAPEE. Consenso y Guías Argentinas para la Vigilancia, Diagnóstico y Tratamiento del Hepatocarcinoma. Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;2016:350-74.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336:924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *Bmj* 2008;336:1049-51. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
- [4] Moher, Schulz, Altman. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:4-4. doi:10.1016/S0140-6736(00)04337-3.
- [5] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
- [6] Elm von E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-7. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
- [7] Venook AP, Papandreou C, Furuse J, Ladron de Guevara L. The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *The Oncologist* 2010;15:5-13. doi:10.1634/theoncologist.2010-S4-05.
- [8] Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level. *JAMA Oncol* 2017;3:1683. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055.
- [9] Chang M-H, You SL, Chen C-J, Liu C-J, Lee C-M, Lin S-M, et al. Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees: A 20-Year Follow-up Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1348-55. doi:10.1016/j.canlet.2009.02.057.
- [10] Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology* 2015;61:191-9. doi:10.1002/hep.27388.
- [11] Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188-95. doi:10.1002/hep.26986.
- [12] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64:1577-86. doi:10.1002/hep.28785.
- [13] Santi V, Buccione D, Di Micoli A, Fatti G, Frigerio M, Farinati F, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. *Journal of Hepatology* 2012;56:397-405. doi:10.1016/j.jhep.2011.05.026.
- [14] Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1230-7. doi:10.1136/gut.41.6.845.
- [15] McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clinics in Liver Disease* 2015;19:223-38. doi:10.1016/j.cld.2015.01.001.
- [16] Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, et al. Accepted Manuscript 2017:1-27. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.011.
- [17] Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.011.
- [18] Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1230-7. doi:10.1136/gut.41.6.845.

- [19] Kim D, Li AA, Perumpail BJ, Gadiparthi C, Kim W, Cholankeril G, et al. Changing Trends in Etiology- and Ethnicity-Based Annual Mortality Rates of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Hepatology* 2018. doi:10.1002/hep.30161.
- [20] Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol* 2010;9:63–9.
- [21] Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010;65:1285–90. doi:10.1590/S1807-59322010001200010.
- [22] Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, et al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int* 2017. doi:10.1111/liv.13502.
- [23] Fassio E, Miguez C, Soria S, Palazzo F, Gadano A, Adrover R, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:47–52.
- [24] Piñero F, Pages J, Marciano S, Fernández N, Silva J, Anders M, et al. Fatty liver disease, an emerging etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina. *Wjh* 2018;10:41–50. doi:10.1007/s10620-015-3821-7.
- [25] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329–37. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005.
- [26] El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016;64:130–7. doi:10.1002/hep.28535.
- [27] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama* 2012;308:2584–93. doi:10.1001/jama.2012.144878.
- [28] Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease. *Ygast* 2009;136:138–48. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.014.
- [29] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954–61. doi:10.1002/hep.22870.
- [30] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2009;50:923–8. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.014.
- [31] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–10. doi:10.1002/hep.21176.
- [32] Hoshida Y. Molecular epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clinical Liver Disease* 2013;1:177–9. doi:10.1002/cld.117.
- [33] Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al. Maintenance Peginterferon Therapy and Other Factors Associated With Hepatocellular Carcinoma in Patients With Advanced Hepatitis C. *Ygast* 2011;140:840–1. doi:10.1053/j.gastro.2010.11.050.
- [34] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018;68:25–32. doi:10.1016/j.jhep.2017.08.030.
- [35] Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Ygast* 2018;1–67. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.015.
- [36] Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Accepted Manuscript. *Journal of Hepatology* 2018;1–32. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.010.

- [37] Romano A, Angeli P, Piovesan S, Noventa F, Anastassopoulos G, Chemello L, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *Journal of Hepatology* 2018;1–9. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.009.
- [38] Chen C-J, Yang HI, Su J, Jen C-L, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama* 2006;295:65–73. doi:10.1001/jama.295.1.65.
- [39] Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486–93. doi:10.1002/hep.24221.
- [40] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High Levels of Hepatitis B Surface Antigen Increase Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Low HBV Load 2012;1–13. doi:10.1053/j.gastro.2012.02.007.
- [41] Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations Between Hepatitis B Virus Genotype and Mutants and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:1134–43. doi:10.1093/jnci/djn243.
- [42] PhD H-IY, MD PM-FY, MD PHL-YC, MD PK-HH, MD PP-JC, MD D-YK, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncology* 2011;12:568–74. doi:10.1016/S1470-2045(11)70077-8.
- [43] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885–94. doi:10.1002/hep.24121.
- [44] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. CLINICAL—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT. *Ygast* 2010;138:1747–1754.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [45] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *Journal of Hepatology* 2016;64:800–6. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.035.
- [46] Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The Risk of Hepatocellular Carcinoma Decreases After the First 5 Years of Entecavir Or Tenofovir in Caucasians with Chronic Hepatitis B. vol. 66. 2017. doi:10.1002/hep.29320.
- [47] Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology* 2014;25:1526–35. doi:10.1038/ejcn.2012.20.
- [48] Vandenbulcke H, Moreno C, Colle I, Knebel J-F, Francque S, Sersté T, et al. Alcohol intake increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: a prospective study. *Journal of Hepatology* 2016;1–40. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.031.
- [49] Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Iloeje U, Chen CJ. Obesity and Alcohol Synergize to Increase the Risk of Incident Hepatocellular Carcinoma in Men. *Jycgh* 2010;8:891–2. doi:10.1016/j.cgh.2010.06.027.
- [50] Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2005;42:218–24. doi:10.1016/j.jhep.2004.10.005.
- [51] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:841–7–W295. doi:10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004.
- [52] Mancebo A, Diéguez MLG, Cadahía V, Varela M, Pérez R, Navascués CA, et al. Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups. *Jycgh* 2013;11:95–101. doi:10.1016/j.cgh.2012.09.007.
- [53] Bucci L, Garuti F, Camelli V, Lenzi B, Farinati F, Giannini EG, et al. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;43:385–99. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04414.x.
- [54] Costentin CE, Mourad MA, Lahmek P, Causse MX, Pariente MA, Hagege MH, et al.

- Hepatocellular Carcinoma Is Diagnosed at a Later Stage in Alcoholic Patients: Results of a Prospective, Nationwide Study 2018:1–9. doi:10.1002/cncr.31215.
- [55] Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827–38. doi:10.1111/add.12112.
- [56] Papatheodoridis GV, Pietro Lampertico, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2010;53:348–56. doi:10.1016/j.jhep.2010.02.035.
- [57] Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;38:98–106. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.07057.x.
- [58] Cho JY, Paik YH, Sohn W, Cho HC, Gwak G-Y, Choi MS, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease. *Gut* 2014;63:1943–50. doi:10.1136/gutjnl-2013-306409.
- [59] Kim G-A, Lee HC, Kim M-J, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: A need for surveillance. *Journal of Hepatology* 2015;62:1092–9. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.031.
- [60] BRUIX J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJL, et al. Maintenance Therapy With Peginterferon Alfa-2b Does Not Prevent Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C. *Gast* 2011;140:1990–9. doi:10.1053/j.gastro.2011.03.010.
- [61] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology* 2016:1–7. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.015.
- [62] GELATTI U, COVOLO L, FRANCESCHINI M, PIRALI F, TAGGER A, RIBERO M, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *Journal of Hepatology* 2005;42:528–34. doi:10.1016/j.jhep.2004.11.039.
- [63] Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *European Journal of Cancer Prevention* 2017;26:368–77. doi:10.1097/CEJ.0000000000000252.
- [64] Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Iloeje U, Chen CJ. Obesity and Alcohol Synergize to Increase the Risk of Incident Hepatocellular Carcinoma in Men. *Yjcg* 2010;8:891–2. doi:10.1016/j.cgh.2010.06.027.
- [65] Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2011;130:1639–48. doi:10.1515/BC.2009.111.
- [66] SAUNDERS D, SEIDEL D, ALLISON M, LYRATZOPOULOS G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma - epidemiologic evidence. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04271.x.
- [67] Wu J-C, Huang Y-H, Chau G-Y, Su C-W, Lai C-R, Lee P-C, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2009;51:890–7. doi:10.1016/j.jhep.2009.07.009.
- [68] Ivan Fan-Ngai Hung DK-HWRT-PPDY-TFAH-WCW-KSJY-YFAC-YCJC-HYRTOCC-LLM-FY. Risk Factors and Post-Resection Independent Predictive Score for the Recurrence of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma 2016:1–15. doi:10.1371/journal.pone.0148493.
- [69] Chen L-T, Chen M-F, Li L-A, Lee P-H, Jeng L-B, Lin D-Y, et al. Long-Term Results of a Randomized, Observation-Controlled, Phase III Trial of Adjuvant Interferon Alfa-2b in Hepatocellular Carcinoma After Curative Resection. *Annals of Surgery* 2012;255:8–17. doi:10.1097/SLA.0b013e3182363ff9.
- [70] Wu C-Y, Chen Y-J, Ho HJ, Hsu Y-C, Kuo KN, Wu M-S, et al. Association Between Nucleoside Analogues and Risk of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Recurrence Following Liver Resection. *Jama* 2012;308:1906.

- doi:10.1001/2012.jama.11975.
- [71] Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:963-7.
- [72] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-54. doi:10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00003.
- [73] Reig MA, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *Journal of Hepatology* 2016;65:719-26. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.008.
- [74] The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma ANRS CO22 HEPATHER CCACCC. Lack of evidence of an effect of Direct Acting Antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CIRVIR and CO23 CUPILT cohorts). *Journal of Hepatology* 2016;1-33. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.045.
- [75] Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, Cafferty FH, Houssami N, Warwick J, et al. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival. *American Journal of Epidemiology* 2008;168:98-104. doi:10.1258/096914105775220732.
- [76] Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-8.
- [77] Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis:A Multi-Center Cohort Study. *Ygast* 2018;155:431-442.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.027.
- [78] Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-10. doi:10.1136/jms.6.2.108.
- [79] Chen J-G, Parkin DM, Chen Q-G, Lu J-H, Shen Q-J, Zhang B-C, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204-9. doi:10.1258/096914103771773320.
- [80] Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130. doi:10.1007/s00432-004-0552-0.
- [81] Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-85. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<977::AID-CNCR6>3.0.CO;2-9.
- [82] Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2000;6:320-5. doi:10.1053/lv.2000.4875.
- [83] Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9. doi:10.1136/gut.48.2.251.
- [84] Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterology* 2002;97:734-44. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05557.x.
- [85] Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010;52:132-41. doi:10.1002/hep.23615.
- [86] Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *Journal of Hepatology* 2010;53:291-7. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.010.
- [87] van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KMJ, Klümpen H-J,

- et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. Journal of Hepatology* 2015;63:1156–63. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.012.
- [88] Singal AG, Tiro J, Li X, Adams-Huet B, Chubak J. Hepatocellular Carcinoma Surveillance Among Patients With Cirrhosis in a Population-based Integrated Health Care Delivery System. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2017;51:650–5. doi:10.1097/MCG.0000000000000708.
- [89] Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance 2017:1–7. doi:10.1038/bjc.2016.422.
- [90] Yu2
HYKHLYJMLJYNHCYJKJHLDHLJHYHALYYCYCEJCSJYHYKHLYJMLJYNHCYJKHYKHLYJMLJYNHCYJKJHLDHLJHYHALYYCYCEJCSJ. Intensity of surveillance for hepatocellular carcinoma determines survival in patients at risk in a hepatitis B-endemic area. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2018;2018:1–12. doi:10.1111/apt.14623.
- [91] Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Hiraoka A, Tsuji K, et al. Impact of Hepatocellular Carcinoma Etiology and Liver Function on the Benefit of Surveillance: a Novel Approach for the Adjustment of Lead-time Bias. *Liver International* 2018;2018:1–35. doi:10.1111/liv.13927.
- [92] Franco Trevisani, DIntino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum α -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *Journal of Hepatology* 2001;2001:570–5.
- [93] Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, et al. A new approach to the use of α -fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Cancer* 2014;112:69–76. doi:10.1038/bjc.2014.536.
- [94] SINGAL A, Volk ML, WALJEE A, SALGIA R, HIGGINS P, ROGERS MAM, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009;30:37–47. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x.
- [95] Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001624. doi:10.1371/journal.pmed.1001624.s005.
- [96] Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Jackson S, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost–utility analysis. *Br J Cancer* 2008;98:1166–75. doi:10.1038/sj.bjc.6604301.
- [97] Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost Effectiveness of Alternative Surveillance Strategies for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Yjcgh* 2008;6:1418–24. doi:10.1016/j.cgh.2008.08.005.
- [98] Cucchetti A, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, Farinati F, Del Poggio P, et al. Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *Journal of Hepatology* 2012;56:1089–96. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.022.
- [99] Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, Renaut-Vantrois T, Rosa I, Bouvier A-M, et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis aware of their HCV status improves survival: A modeling approach. *Hepatology* 2014;59:1471–81. doi:10.1002/lt.21778.
- [100] Cucchetti A, Trevisani F, Pecorelli A, Erroi V, Farinati F, Ciccarese F, et al. Accepted Manuscript. *Journal of Hepatology* 2014:1–25. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.037.
- [101] Cucchetti A, Trevisani F, Bucci L, Ravaioli M, Farinati F, Giannini EG, et al. Years of life that could be saved from prevention of hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2016;43:814–24. doi:10.1111/apt.13554.
- [102] Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, Renaut-Vantrois T, Rosa I, Bouvier A-M, et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis aware of their HCV status improves survival: A modeling approach. *Hepatology* 2014;59:1471–81. doi:10.1002/hep.26944.
- [103] Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of Hepatocellular Carcinoma at Advanced Stages Among Patients in the HALT-C Trial:

- Where Did Surveillance Fail? *Am J Gastroenterology* 2013;108:425–32. doi:10.1016/j.cld.2004.12.006.
- [104] Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, Di Marco M, Rapaccini GL, Benvegnù L, et al. Factors That Affect Efficacy of Ultrasound Surveillance for Early 2014:1–9. doi:10.1016/j.cgh.2014.02.025.
- [105] Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987–97. doi:10.1002/hep.24545.
- [106] Kim SY, An J, Lim Y-S, Han S, Lee J-Y, Byun JH, et al. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:456. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3147.
- [107] Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography - a randomised study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;38:303–12. doi:10.1038/ajg.2010.432.
- [108] Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-γ-Carboxy Prothrombin and α-Fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Ygast* 2010;138:493–502. doi:10.1053/j.gastro.2009.10.031.
- [109] Davila JA, Henderson L, Kramer JR, Kanwal F, Richardson PA, Duan Z, et al. Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med* 2011;154:85–93. doi:10.7326/0003-4819-154-2-201101180-00006.
- [110] Amit G Singal MNBA-HACYJATJAMASLWML. HHS Public Access 2017:1–19. doi:10.1038/ajg.2012.449.
- [111] Piñero F, Marciano S, Fernández N, Silva J, Zambelo Y, Cobos M, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer therapeutic algorithm for hepatocellular carcinoma in the daily practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:376–83. doi:10.1097/MEG.0000000000001049.
- [112] Marciano S, Haddad L, Borzi SM, D’Amico C, Gaité LA, Aubone MV, et al. ARTICLE IN PRESS. *Revista De Gastroenterología De México* 2018:1–4. doi:10.1016/j.rgmx.2018.02.009.
- [113] 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;42:27–34. doi:10.1148/radiology.219.2.r01ma40445.
- [114] Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, et al. Accepted Manuscript. *European Journal of Radiology* 2018:1–46. doi:10.1016/j.ejrad.2018.01.025.
- [115] Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG, et al. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology* 2018;286:29–48. doi:10.1148/radiol.2017170554.
- [116] Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS Policy for Liver Transplant Allocation: Standardization of Liver Imaging, Diagnosis, Classification, and Reporting of Hepatocellular Carcinoma. vol. 266. *Radiology*; 2013. doi:10.1148/radiol.12121698.
- [117] 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* 2007;47:97–104. doi:10.1002/hep.21966.
- [118] Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma 62 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *Journal of Hepatology* 2012;56:1317–23. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.004.
- [119] 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;38:1034–42. doi:10.1053/jhep.2003.50409.

- [120] Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS Policy for Liver Transplant Allocation: Standardization of Liver Imaging, Diagnosis, Classification, and Reporting of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* 2013;266:376–82. doi:10.1148/radiol.12121698.
- [121] Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2015;275:97–109. doi:10.1148/radiol.14140690.
- [122] Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med* 2015;162:697. doi:10.7326/M14-2509.
- [123] Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiology* 2015:1–20. doi:10.1007/s00261-015-0592-8.
- [124] Ishigami K, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Asayama Y, Tajima T, et al. Hepatocellular Carcinoma with a Pseudocapsule on Gadolinium-enhanced MR Images: Correlation with Histopathologic Findings. *Radiology* 2009;250:435–43. doi:10.1148/radiol.2501071702.
- [125] Renzulli M, Golfieri R, Bologna Liver Oncology Group (BLOG). Diagnostic Performance of gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging in the Detection of hccs and allocation of Transplant recipients on the Basis of the Milan criteria and UnOs guidelines: Correlation with Histopathologic Findings. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015;31:69–80. doi:10.1148/radiol.14140141.
- [126] Jang H-J, Kim TK, Wilson SR. Small nodules (1–2cm) in liver cirrhosis: Characterization with contrast-enhanced ultrasound. *European Journal of Radiology* 2009;72:418–24. doi:10.1016/j.ejrad.2008.08.011.
- [127] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358–80. doi:10.1002/hep.29086.
- [128] Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018:1–55. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [129] Kim H-D, Lim Y-S, Han S, An J, Kim G-A, Kim SY, et al. Evaluation of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma by Magnetic Resonance Imaging With Gadoxetic Acid Detects Additional Lesions and Increases Overall Survival 2018:1–12. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.051.
- [130] Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, et al. Contrast enhanced ultrasound identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a large multicenter retrospective study. *Journal of Hepatology* 2017:1–36. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.007.
- [131] Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, García-Criado Á, Ayuso C, et al. Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. *Radiology* 2015;275:698–707. doi:10.1148/radiol.15141132.
- [132] Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme M-P, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: Role of biopsy. *Hepatology* 2012;55:800–6. doi:10.1016/j.jhep.2011.03.004.
- [133] Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology* 2014;61:1056–65. doi:10.1016/j.acra.2013.01.016.
- [134] Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012;61:1481–7. doi:10.1136/gutjnl-2011-301862.
- [135] Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int* 2007;2:17–30. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1.

- [136] Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and Prognostic Role of alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or Neither? *Am J Gastroenterology* 2006;101:524–32. doi:10.1016/S0024-3205(98)00529-3.
- [137] Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver International* 2009;29:502–10. doi:10.1016/0016-5085(86)90919-4.
- [138] Ma W-J, Wang H-Y, Teng L-S. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Onc* 2013;11:212. doi:10.1186/1477-7819-11-212.
- [139] Santambrogio R, Opocher E, Costa M, Barabino M, Zuin M, Bertolini E, et al. Hepatic Resection for “BCLC Stage A” Hepatocellular Carcinoma. The Prognostic Role of Alpha-Fetoprotein. *Ann Surg Oncol* 2011;19:426–34. doi:10.1007/s11605-008-0652-2.
- [140] Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim Y-S, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2006;17:684–92. doi:10.1148/radiology.161.2.3020612.
- [141] Kao WY, Chiou YY, Hung HH, Su CW, Chou YH, Wu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein response can predict prognosis in hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation therapy. *Clinical Radiology* 2012;67:429–36. doi:10.1016/j.crad.2011.10.009.
- [142] Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon J-H, Kim YJ, et al. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as First-Line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis. *Radiology* 2014;270:900–9. doi:10.1148/radiol.13130940.
- [143] Wang Y, Chen Y, Ge N, Zhang L, Xie X, Zhang J, et al. Prognostic Significance of Alpha-fetoprotein Status in the Outcome of Hepatocellular Carcinoma after Treatment of Transarterial Chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3540–6. doi:10.1186/1471-230X-10-146.
- [144] Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, Otto G, Rossi M, Tisone G, et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl* 2013;n/a–n/a. doi:10.1002/lt.23706.
- [145] Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *Journal of Hepatology* 2017;67:999–1008. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.026.
- [146] MD DAXZ, MD JOP, MD B-YR, MD C-JY, MD RP, MD DP, et al. Articles Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015:1–12. doi:10.1016/S1470-2045(15)00050-9.
- [147] Kuzuya T, Asahina Y, Tsuchiya K, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka T, et al. Early Decrease in α -Fetoprotein, but Not Des- γ -Carboxy Prothrombin, Predicts Sorafenib Efficacy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2011;81:251–8. doi:10.3892/ijo_00000415.
- [148] Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, Rimassa L, Tronconi MC, Sclafani F, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;57:101–7. doi:10.1016/j.jhep.2012.02.016.
- [149] Hakeem AR, Young RS, Marangoni G, Lodge JPA, Prasad KR. Systematic review: the prognostic role of alpha-fetoprotein following liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;334:n/a–n/a. doi:10.1002/lt.20837.
- [150] Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl* 2014;20:945–51. doi:10.1002/lt.23904.

- [151] Duvoux C, Thoraval FR, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Ygast* 2012;143:986–994.e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.052.
- [152] Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol* 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5116.
- [153] Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. CLINICAL—LIVER. *Ygast* 2018;154:128–39. doi:10.1053/j.gastro.2017.09.025.
- [154] Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of α -Fetoprotein Before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients: A Critical Factor. *American Journal of Transplantation* 2009;10:129–37. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02750.x.
- [155] Amico GD. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *Journal of Hepatology* 2014;60:241–2. doi:10.1016/j.jhep.2013.10.023.
- [156] Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993;67:773–5.
- [157] Llovet JM, Fuster J, Bruix J, of the Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:S115–20. doi:10.1002/lt.20034.
- [158] MD AF, MD MAR, MD PJB. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301–14. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [159] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918–28.
- [160] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *Journal of Hepatology* 1999;31:133–41. doi:10.1016/S0168-8278(99)80173-1.
- [161] INVESTIGATORS TCOTLIPC. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751–5. doi:10.1002/hep.510280322.
- [162] Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system. *Cancer* 2002;94:1760–9. doi:10.1002/cncr.10384.
- [163] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207–15. doi:10.1007/s005350300038.
- [164] Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo CM, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ygast* 2014;146:1691–3. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.032.
- [165] Llovet JM, Brú C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–38. doi:10.1055/s-2007-1007122.
- [166] Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707–15. doi:10.1080/13651820310015833.
- [167] Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *Journal of Hepatology* 2006;44:723–31. doi:10.1016/j.jhep.2005.12.015.
- [168] Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of Seven Staging Systems in Cirrhotic Patients With Hepatocellular Carcinoma in a Cohort of Patients Who Underwent Radiofrequency Ablation With Complete Response. *Am J Gastroenterology* 2008;103:597–604. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01604.x.

- [169] Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: Results from two Western centers. *Hepatology* 2013;57:1426–35. doi:10.1002/hep.25832.
- [170] Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey. *Journal of Hepatology* 2013;58:724–9. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.009.
- [171] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2008;49:453–9. doi:10.1016/S0895-4356(00)00188-8.
- [172] Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sol M, Varela MA, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: An indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;10:1294–300. doi:10.1002/hep.23466.
- [173] BRUIX J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Ygast* 1996;111:1018–22.
- [174] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015. doi:10.1002/hep.27431/supinfo.
- [175] Mazzaferro VV, Regalia EE, Doci RR, Andreola SS, Pulvirenti AA, Bozzetti FF, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9. doi:10.1056/NEJM199603143341104.
- [176] Llovet JM, Real MI, Montañá X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–9. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [177] Lo C, Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–71. doi:10.1053/jhep.2002.33156.
- [178] Llovet J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–42. doi:10.1053/jhep.2003.50047.
- [179] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90. doi:10.1056/NEJMoa0708857.
- [180] MD PMK, MD RSF, MD PSQ, MD PK-HH, MD KI, MD PFP, et al. Articles Lenvatinib versus sorafenib in rst-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [181] MD DJB, MD PSQ, MD PPM, MD AG, MD PY-HH, MD GRB, et al. Articles Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2016;1–11. doi:10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [182] MD DABE-K, MD BS, MD TY, MD TSC, MD MK, MD CH, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;1–11. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [183] Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang T-S, Su WC, Burris H, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Annals of Oncology* 2017;28:528–34. doi:10.1002/jcph.714.
- [184] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54–63. doi:10.1056/NEJMoa1717002.
- [185] Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer* 2017;6:204–15. doi:10.1111/j.1872-

034X.2007.00119.x.

- [186] Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle P, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. *Semin Liver Dis* 2013;32:348–59. doi:10.1055/s-0032-1329906.
- [187] Adhoute X, Penaranda G, Bronowicki J-P, Raoul J-L. Usefulness of the HKLC vs. the BCLC staging system in a European HCC cohort. *Journal of Hepatology* 2015;62:492–3. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.035.
- [188] Leoni S, Piscaglia F, Serio I, Terzi E, Pettinari I, Croci L, et al. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical practice: Experience of the Bologna Liver Oncology Group. *Digestive and Liver Disease* 2014;46:549–55. doi:10.1016/j.dld.2014.02.012.
- [189] Gashin L, Tapper E, Babalola A, Lai K-C, Miksad R, Malik R, et al. Determinants and outcomes of adherence to recommendations from a multidisciplinary tumour conference for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2014;16:1009–15. doi:10.1111/hpb.12280.
- [190] Kim KM, Sinn DH, Jung S-H, Gwak G-Y, Paik YH, Choi MS, et al. The recommended treatment algorithms of the BCLC and HKLC staging systems: does following these always improve survival rates for HCC patients? *Liver Int* 2016;36:1490–7. doi:10.1111/liv.13107.
- [191] Wallace MC, Huang Y, Preen DB, Garas G, Adams LA, MacQuillan G, et al. HKLC Triages More Hepatocellular Carcinoma Patients to Curative Therapies Compared to BCLC and Is Associated with Better Survival. *Dig Dis Sci* 2017;1–11. doi:10.1007/s10620-017-4622-y.
- [192] Guarino M, Tortora R, de Stefano G, Coppola C, Morisco F, Salomone Megna A, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer guidelines in field practice: Results of Progetto Epatocarcinoma Campania. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2018;33:1123–30. doi:10.1111/jgh.14013.
- [193] Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RS, Tani C, Diniz MA, D'Albuquerque LA, et al. Adherence to BCLC recommendations for the treatment of hepatocellular carcinoma: impact on survival according to stage. *Clinics* 2017;72:454–60. doi:10.6061/clinics/2017(08)01.
- [194] Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC-Refined RECIST. *Semin Liver Dis* 2014;34:444–55. doi:10.1055/s-0034-1394143.
- [195] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Long-term Results of Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2005;234:961–7. doi:10.1148/radiol.2343040350.
- [196] Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim Y-S, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2006;17:684–92. doi:10.1148/radiology.161.2.3020612.
- [197] Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency Thermal Ablation vs. Percutaneous Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterology* 2009;104:514–24. doi:10.1016/j.jhep.2004.11.042.
- [198] Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2010;52:380–8. doi:10.1016/j.jhep.2009.12.004.
- [199] Kang TW, Lim HK, Lee MW, Kim Y-S, Rhim H, Lee WJ, et al. Long-term Therapeutic Outcomes of Radiofrequency Ablation for Subcapsular versus Nonsubcapsular Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Study. *Radiology* 2016;280:300–12. doi:10.1148/radiol.2016151243.
- [200] Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;44:494a. doi:10.1186/1471-230X-10-

78.

- [201] Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A Randomized Trial Comparing Radiofrequency Ablation and Surgical Resection for HCC Conforming to the Milan Criteria. *Annals of Surgery* 2010;252:903–12. doi:10.1097/SLA.0b013e3181efc656.
- [202] Zhang W, He Z, Xiang P, Gong J, Cheng N. Radiofrequency ablation versus resection for Barcelona clinic liver cancer very early/early stage hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Tcrm* 2016;295. doi:10.2147/TCRM.S96760.
- [203] Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, Guo R-P, Liang H-H, Zhang Y-Q, et al. A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery* 2006;243:321–8. doi:10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.
- [204] Liu P-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Lee Y-H, Huang Y-H, Chiou Y-Y, et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma \leq 2cm in a Propensity Score Model. *Annals of Surgery* 2016;263:538–45. doi:10.1097/SLA.0000000000001178.
- [205] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2013;59:300–7. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.009.
- [206] Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;57:794–802. doi:10.1016/j.jhep.2012.05.007.
- [207] 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;223:331–7. doi:10.1148/radiol.2232010775.
- [208] Facciorusso A. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis 2016:1–7. doi:10.3109/02656736.2015.1127434.
- [209] Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu K-Q, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;61:1579–90. doi:10.1016/S0168-8278(00)80072-0.
- [210] Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G, Nault J-C, Ourabia R, Nahon P, et al. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology* 2017;284:877–86. doi:10.1148/radiol.2017161413.
- [211] Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Accepted Manuscript. *Journal of Hepatology* 2017:1–33. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.022.
- [212] Berger NG, Tanious MN, Hammad AY, Miura JT, Mogal H, Clarke CN, et al. External radiation or ablation for solitary hepatocellular carcinoma: A survival analysis of the SEER database. *J Surg Oncol* 2017;116:307–12. doi:10.1111/jgh.12162.
- [213] Feng M, Suresh K, Schipper MJ, Bazzi L, Ben-Josef E, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage. *JAMA Oncol* 2018;4:40. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2303.
- [214] Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park J-W, Yang J, Yan L, et al. The Role of Hepatic Resection in the Treatment of Hepatocellular Cancer. *Hepatology* 2015;62:440–51. doi:10.1002/hep.27831/full.
- [215] Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A multicentre study. *Journal of Hepatology* 2015;62:617–24. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.037.
- [216] Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, Milionis H, Tzimas P, Roukos D, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology* 2017:1–14. doi:10.1016/j.ejso.2017.11.022.
- [217] Zhang H, Yuan S-X, Dai S-Y, Zhang J-M, Huang X, Lu C-D, et al. Tumor Size Does Not

- Independently Affect Long-Term Survival after Curative Resection of Solitary Hepatocellular Carcinoma Without Macroscopic Vascular Invasion. *World J Surg* 2013;38:947–57. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.069.
- [218] Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is Portal Hypertension a Contraindication to Hepatic Resection? *Annals of Surgery* 2009;250:922–8. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b977a5.
- [219] Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2016;64:79–86. doi:10.1016/j.jhep.2015.08.025.
- [220] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–8. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.024.
- [221] 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. doi:10.1002/hep.510300629.
- [222] Choi SB, Kim HJ, Song TJ, Ahn HS, Choi SY. Influence of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes and survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:639–47. doi:10.1002/jhbp.124.
- [223] Liu J, Zhang H, Xia Y, Yang T, Gao Y, Li J, et al. Impact of clinically significant portal hypertension on outcomes after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 2018;1–13. doi:10.1016/j.hpb.2018.07.005.
- [224] Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 2012;256:706–12–discussion712–3. doi:10.1097/SLA.0b013e3182724ce8.
- [225] Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *Journal of Hepatology* 2012;56:103–8. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.027.
- [226] Wong JS-W, Wong GL-H, Chan AW-H, Wong VW-S, Cheung Y-S, Chong C-N, et al. Liver Stiffness Measurement by Transient Elastography as a Predictor on Posthepatectomy Outcomes. *Annals of Surgery* 2013;257:922–8. doi:10.1097/SLA.0b013e318269d2ec.
- [227] Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Cecinato P, Turco L, et al. Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;59:643–50. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.035.
- [228] Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2014;20:8274–81. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8274.
- [229] Molina V, del Gobbo David Calatayud Jordi Bruix JS-DJFCFRD, Juan Carlos Garcia-Valdecasas Josep Fuster. Bene ts of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case- matched study. *Surgical Endoscopy* 2017;0:0–0. doi:10.1007/s00464-017-5930-1.
- [230] Eguchi S, Kanematsu T, Aarii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 2008;143:469–75. doi:10.1016/j.surg.2007.12.003.
- [231] Liu P-H, Lee Y-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Huang Y-H, Chiou Y-Y, et al. Surgical Resection Is Better than Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria Independent of Performance Status. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1623–31. doi:10.1148/radiol.12111550.
- [232] Hyun MH, Lee Y-S, Kim JH, Lee CU, Jung YK, Seo YS, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies. *Hepatology* 2018;61:69. doi:10.1007/s00534-

010-0314-0.

- [233] Yin L, Li H, Li A-J, Lau W-Y, Pan Z-Y, Lai ECH, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT. *Journal of Hepatology* 2014;1-7. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.012.
- [234] Costentin CE, Thomas Decaens, Alexis Laurent, Jean-Charles Nault, Paule B, Letoublon C, et al. Sorafenib versus surgical resection for hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: a propensity score analysis. *Liver International* 2017;37:1869-76. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03994.x.
- [235] Zhou Y, Sui C, Li B, Yin Z, Tan Y, Yang J, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review. *World J Surg Onc* 2010;8:55. doi:10.1186/1477-7819-8-55.
- [236] Samuel M, Chow PKH, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;20:295. doi:10.1002/14651858.CD001199.
- [237] MD PJB, MD PTT, MD PVM, MD PG-YC, MD PJY, MD PMK, et al. Articles Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncology* 2015:1-11. doi:10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
- [238] Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y, Tian L, et al. ARTICLE IN PRESS. *Digestive and Liver Disease* 2016:1-8. doi:10.1016/j.dld.2016.07.010.
- [239] CHEN C, MA Y-H, ZHANG Y-T, ZHANG F, ZHOU N, WANG X, et al. ARTICLE IN PRESS. *Cytotherapy* 2018:1-15. doi:10.1016/j.jcyt.2018.06.002.
- [240] Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, Tovar V, Sia D, Alsinet C, et al. Combining Clinical, Pathology, and Gene Expression Data to Predict Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1501-2. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.006.
- [241] Fàbrega JF, Forner A, Llicioni A, Miquel R. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology* 2016;63:839-49. doi:10.1002/hep.28339/supinfo.
- [242] Lee S, Hyuck David Kwon C, Man Kim J, Joh J-W, Woon Paik S, Kim B-W, et al. Time of hepatocellular carcinoma recurrence after liver resection and alpha-fetoprotein Are important prognostic factors for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1057-63. doi:10.1002/lt.23919.
- [243] Chan ACY, Chan SC, Chok KSH, Cheung TT, Chiu DW, Poon RTP, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: Salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation? *Liver Transpl* 2013;19:411-9. doi:10.1002/lt.23605.
- [244] Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, Bhangui P, Salloum C, Gomez Gavara C, et al. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. *Liver Transpl* 2017;23:1553-63. doi:10.1016/j.transproceed.2015.10.062.
- [245] de Haas RJ, Lim C, Bhangui P, Salloum C, Compagnon P, Feray C, et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2018;67:204-15. doi:10.1097/SLA.0000000000001986.
- [246] Gavriilidis P, Askari A, Azoulay D. Survival following redo hepatectomy vs radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 2016:1-7. doi:10.1016/j.hpb.2016.10.003.
- [247] Muaddi H, Al-Adra DP, Beecroft R, Ghanekar A, Moulton C-A, Doyle A, et al. Liver Transplantation is Equally Effective as a Salvage Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma Recurrence Following Radiofrequency Ablation or Liver Resection with Curative Intent. *Ann Surg Oncol* 2018:1-9. doi:10.1245/s10434-017-6329-x.
- [248] Li H-Y. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis. *Wjg* 2012;18:2415. doi:10.3748/wjg.v18.i19.2415.
- [249] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria

- in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44–S57. doi:10.1002/lt.22365.
- [250] McCormack L, Gadano A, Lendoire J, Quiñonez E, Imventarza O, Andriani O, et al. Model for end-stage liver disease exceptions committee activity in Argentina: does it provide justice and equity among adult patients waiting for a liver transplant? *Hpb* 2010;12:531–7. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00200.x.
- [251] Cejas NG, Villamil FG, Lendoire JC, Tagliafichi V, Lopez A, Krogh DH, et al. Improved Waiting-List Outcomes in Argentina After the Adoption of a Model for End-Stage Liver Disease-Based Liver Allocation Policy. *Liver Transpl* 2013;19:711–20. doi:10.1002/lt.23665.
- [252] Piñero F, Marciano S, Anders M, Orozco Ganem F, Zerega A, Cagliani J, et al. Identifying patients at higher risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a multicenter cohort study from Argentina. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:421–7. doi:10.1097/MEG.0000000000000551.
- [253] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–403. doi:10.1053/jhep.2001.24563.
- [254] Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873–83. doi:10.1053/jlts.2002.34923.
- [255] Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. *Hepatology* 2008;49:832–8. doi:10.1002/hep.22693.
- [256] Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013.
- [257] Xu X, Lu D, Ling Q, Wei X, Wu J, Zhou L, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Gut* 2015;65:1035–41. doi:10.1136/gutjnl-2014-308513.
- [258] Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* 2016;64:2077–88. doi:10.1002/hep.28841/full.
- [259] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncology* 2009;10:35–43. doi:10.1016/S1470.
- [260] Piñero F, Tisi Baña M, de Ataíde EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varón A, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular carcinoma: Evaluation of the AFP model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int* 2016. doi:10.1111/liv.13159.
- [261] Wong LL, Naugler WE, Schwartz J, Scott DL, Bhattacharya R, Reyes J, et al. Impact of locoregional therapy and alpha-fetoprotein on outcomes in transplantation for liver cancer: a UNOS Region 6 pooled analysis. *Clin Transplant* 2012;27:E72–9. doi:10.1111/ctr.12056.
- [262] Merani S, Pietro Majno, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2011;55:814–9. doi:10.1016/j.jhep.2010.12.040.
- [263] Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Accepted Manuscript. *Journal of Hepatology* 2016:1–31. doi:10.1016/j.jhep.2016.10.038.
- [264] Rhu J, Kim JM, Choi GS, Kwon C-HD, Joh J-W. Validation of the α -fetoprotein Model for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Transplantation in an Asian Population. *Transplantation* 2018;102:1316–22. doi:10.1097/TP.0000000000002136.
- [265] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*

- 2005;11:767–75. doi:10.1002/lt.20418.
- [266] Vitale A, D'Amico F, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A, Zanusi G, et al. Response to Therapy as a Criterion for Awarding Priority to Patients With Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2290–302. doi:10.1245/s10434-010-0993-4.
- [267] Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl* 2011;17:1344–54. doi:10.1097/01.TP.0000145892.97114.EE.
- [268] Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:937–44. doi:10.1002/lt.23902.
- [269] Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibañez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:S117–27. doi:10.1002/lt.22334.
- [270] Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, Meeberg G, Majno P, Morard I, et al. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;20:342–7. doi:10.1007/s00534-012-0528-4.
- [271] Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: Patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004;10:534–40. doi:10.1002/lt.20128.
- [272] Davis E, Wiesner R, Valdecasas J, Kita Y, Rossi M, Schwartz M. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:S162–6. doi:10.1002/lt.22361.
- [273] Sposito C, Mariani L, Germini A, Reyes MF, Bongini M, Grossi G, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A case-control study. *Journal of Hepatology* 2013;59:59–66. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.026.
- [274] Waghray A, Balci B, El-Gazzaz G, Kim R, Pelley R, Narayanan Menon KV, et al. Safety and efficacy of sorafenib for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Transplant* 2013;27:555–61. doi:10.1111/ctr.12150.
- [275] Vitale A, Boccagni P, Kertusha X, Zanusi G, D'Amico F, Lodo E, et al. Sorafenib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation? *Tps* 2012;44:1989–91. doi:10.1016/j.transproceed.2012.06.046.
- [276] Staufer K, Fischer L, Seegers B, Vettorazzi E, Nashan B, Sterneck M. High toxicity of sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Int* 2012;25:1158–64. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01540.x.
- [277] Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl* 2011;17:S98–S108. doi:10.1002/lt.22391.
- [278] Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2013;19:1343–53. doi:10.1002/lt.22103.
- [279] Bittermann T, Hoteit MA, Abt PL, Forde KA, Goldberg D. Waiting Time and Explant Pathology in Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Novel Study Using National Data. *American Journal of Transplantation* 2014;14:1657–63. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06304.x.
- [280] Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, Bass NM, Kerlan RK, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1505–14. doi:10.1002/lt.20526.
- [281] Yao FY, Kerlan RK Jr., Hirose R, Davern TJ III, 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;48:819–27. doi:10.1002/hep.22412.
- [282] 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. *American Journal of Transplantation* 2008;8:2547–57. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x.

- [283] Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, et al. Morphologic features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and Liver Transplantation: An intention-to-treat analysis. *Liver Transpl* 2010;NA-NA. doi:10.1002/lt.21994.
- [284] Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015. doi:10.1002/hep.27752/supinfo.
- [285] Yao F. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003;9:684-92. doi:10.1053/jlts.2003.50147.
- [286] Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015;21:1142-52. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.03.003.
- [287] Yao FY, Breitenstein S, Broelsch CE, Dufour J-F, Sherman M. Does a patient qualify for liver transplantation after the down-staging of hepatocellular carcinoma? *Liver Transpl* 2011;17:S109-16. doi:10.1002/lt.22335.
- [288] Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization Results in Longer Time-to-Progression and Reduced Toxicity Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ygast* 2011;140:497-507.e2. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.049.
- [289] Siegel AB, El-Khoueiry AB, Finn RS, Guthrie KA, Goyal A, Venook AP, et al. Phase I Trial of Sorafenib Following Liver Transplantation in Patients with High-risk Hepatocellular Carcinoma 2015:1-11. doi:10.1159/000367734.
- [290] Hoffmann K. Impact of neo-adjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients - a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer* 2015:1-11. doi:10.1186/s12885-015-1373-z.
- [291] Alsina AE, Makris A, Nenos V, Sucre E, Arrobas J, Franco E, et al. Can sorafenib increase survival for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? A pilot study. *Am Surg* 2014;80:680-4.
- [292] Xu J, Shen Z-Y, Chen X-G, Zhang Q, Bian H-J, Zhu P, et al. A randomized controlled trial of licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2007;45:269-76. doi:10.1002/hep.21465.
- [293] Toso C, Mentha G, Pietro Majno. Integrating sorafenib into an algorithm for the management of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *Journal of Hepatology* 2013;59:3-5. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.029.
- [294] Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AMJ, Gutfreund K, et al. De Novo Sirolimus-Based Immunosuppression After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Outcomes and Side Effects. *Transplantation* 2007;83:1162-8. doi:10.1097/01.tp.0000262607.95372.e0.
- [295] Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;51:1237-43. doi:10.1002/hep.23437.
- [296] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2017;100:116-25. doi:10.1097/TP.0000000000000965.
- [297] BRUIX J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578-83. doi:10.1002/hep.510270617.
- [298] Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;24:625. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.
- [299] Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, Beare S, Tsochatzis E, Yu D, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108:1252-9. doi:10.1038/bjc.2013.85.
- [300] Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al.

- Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. Journal of Clinical Oncology 2016;34:2046–53. doi:10.1200/JCO.2015.64.0821.*
- [301] Sahara S, Kawai N, Sato M, Tanaka T, Ikoma A, Nakata K, et al. Prospective Evaluation of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) with Multiple Anti-Cancer Drugs (Epirubicin, Cisplatin, Mitomycin C, 5-Fluorouracil) Compared with TACE with Epirubicin for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1363–71. doi:10.2214/AJR.08.2301.
- [302] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of Hepatology* 2007;46:474–81. doi:10.1016/j.jhep.2006.10.020.
- [303] On Behalf of the PRECISION V Investigators, Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;33:41–52. doi:10.1007/s00270-009-9711-7.
- [304] Burrel M, Maria Reig, Alejandro Forner, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of Hepatology* 2016;56:1330–5. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.008.
- [305] Sangro B, Iñárraegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2011;1–44. doi:10.1016/j.jhep.2011.07.012.
- [306] Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A Comparative Analysis of Transarterial Downstaging for Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Versus Radioembolization. *American Journal of Transplantation* 2009;9:1920–8. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x.
- [307] Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868–78. doi:10.1002/hep.24451.
- [308] Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826–37. doi:10.1002/hep.26014.
- [309] Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Benson AB, Ganger D, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Impact of liver function on systemic treatment options at disease progression. *Journal of Hepatology* 2013;58:73–80. doi:10.1016/j.jhep.2012.09.003.
- [310] Fouly El A, Ertle J, Dorry El A, Shaker MK, Dechêne A, Abdella H, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver International* 2014;35:627–35. doi:10.1111/liv.12637.
- [311] Kwok PC-H, Leung KC, Cheung MT, Lam TW, Szeto LT, Chou SQ-H, et al. Survival benefit of radioembolization for inoperable hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014;29:1897–904. doi:10.1111/jgh.12621.
- [312] Iñárraegui M, Pardo F, Bilbao JI, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology* 2012;38:594–601. doi:10.1016/j.ejso.2012.02.189.
- [313] Zhang Y, Li Y, Ji H, Zhao X, Lu H. Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Bst* 2015;9:289–98. doi:10.5582/bst.2015.01089.
- [314] Teo J-Y, Allen JC Jr, Ng DC, Choo S-P, Tai DWM, Chang JPE, et al. A systematic review of contralateral liver lobe hypertrophy after unilobar selective internal radiation therapy with Y90. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 2016;18:7–12. doi:10.1016/j.hpb.2015.07.002.

- [315] Kolligs FT, Bilbao JL, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2015;35:1715–21. doi:10.1111/liv.12750.
- [316] Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ygast* 2016;151:1155–1163.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.029.
- [317] Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, et al. Randomized Comparison of Selective Internal Radiotherapy (SIRT) Versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;38:352–60. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.008.
- [318] Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Granito A, Cucchetti A, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver International* 2014;35:1036–47. doi:10.1111/liv.12574.
- [319] MD PVRV, MSc HP, PhD PEA, PhD PBG, MD ADI, PhD PG-PP, et al. E cacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017:1–13. doi:10.1016/S1470-2045(17)30683-6.
- [320] Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Paci. *Journal of Clinical Oncology* 2018:1–12. doi:10.1200/JCO.2017.76.0892.
- [321] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) in Hepatocellular Carcinoma (HCC): The Role of Angiogenesis and Invasiveness. *Am J Gastroenterology* 2008;103:914–21. doi:10.1016/0006-291X(91)91276-1.
- [322] Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:947–54. doi:10.1007/s00270-006-0062-3.
- [323] Chao Y, Chung Y-H, Han G, Yoon J-H, Yang J, Wang J, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: Final results of the START trial. *Int J Cancer* 2014;136:1458–67. doi:10.1634/theoncologist.2010-S4-05.
- [324] Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *Journal of Hepatology* 2016;64:1090–8. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.012.
- [325] Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JFH. Phase II Trial of Sorafenib Combined With Concurrent Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:3960–7. doi:10.1200/JCO.2011.37.1021.
- [326] Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RTP, Blanc J-F, Yan L, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology* 2014;60:1697–707. doi:10.1016/j.jca.2011.05.007.
- [327] Pinter M, Ulbrich G, Sieghart W, Kölblinger C, Reiberger T, Li S, et al. Hepatocellular Carcinoma: A Phase II Randomized Controlled Double-Blind Trial of Transarterial Chemoembolization in Combination with Biweekly Intravenous Administration of Bevacizumab or a Placebo. *Radiology* 2015;277:903–12. doi:10.1148/radiol.2015142140.
- [328] Chan SL, Yeo W, Mo F, Chan AWH, Koh J, Li L, et al. A phase 2 study of the efficacy and biomarker on the combination of transarterial chemoembolization and axitinib in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2017;123:3977–85. doi:10.1200/JCO.2015.61.5724.
- [329] Ricke J, Bulla K, Kolligs F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro B, et al. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma:

- analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver International* 2014;35:620–6. doi:10.1111/liv.12622.
- [330] Kulik L, Vouche M, Koppe S, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ganger D, et al. Prospective randomized pilot study of Y90+/¹²⁵I sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2014;61:309–17. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.023.
- [331] Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Journal of Hepatology* 2013;58:1181–7. doi:10.1016/j.jhep.2013.01.039.
- [332] Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:052–60. doi:10.1055/s-0030-1247132.
- [333] Choi J, Shim JH, Shin YM, Kim KM, Lim Y-S, Lee HC. Clinical significance of the best response during repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2014;60:1212–8. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.014.
- [334] Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: Retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:2261–73. doi:10.1002/hep.26256.
- [335] Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2014:1–45. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.002.
- [336] Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, et al. Hepatic Function during Repeated TACE Procedures and Prognosis after Introducing Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Analysis. *Dig Dis* 2017;35:602–10. doi:10.1159/000480256.
- [337] Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, 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 Oncology* 2009;10:25–34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- [338] Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic Therapy for hepatocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis* 2014;34:444–55.
- [339] Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055–63. doi:10.1002/hep.24644.
- [340] Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNIB): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2013;68:609–17. doi:10.1111/ijcp.12352.
- [341] Reig M, Torres F, Rodríguez-Lope C, Forner A, Llach N, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *Journal of Hepatology* 2014;61:318–24. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.030.
- [342] Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *Journal of Hepatology* 2016:1–8. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.020.
- [343] Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:4067–75. doi:10.1200/JCO.2012.45.8372.
- [344] Johnson PJ, Qin S, Park J-W, Poon RTP, Raoul J-L, Philip PA, et al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:3517–24. doi:10.1200/JCO.2012.48.4410.
- [345] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sorafenib Plus Erlotinib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:559–66. doi:10.1200/JCO.2013.53.7746.
- [346] Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib Versus

- Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:172–9. doi:10.1200/JCO.2013.54.3298.
- [347] Cheng AL, Thongprasert S, Lim HY. Randomized, open-label phase 2 study comparing frontline dovitinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ??? 2016. doi:10.1002/hep.28600/supinfo.
- [348] Hubbard JM, Mahoney MR, Loui WS, Roberts LR, Smyrk TC, Gatalica Z, et al. Phase I/II Randomized Trial of Sorafenib and Bevacizumabas First-Line Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: North Central Cancer Treatment Group Trial N0745 (Alliance) 2016:1–9. doi:10.1007/s11523-016-0467-0.
- [349] Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, IKEDA M, Okusaka T, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2016;52:512–9. doi:10.1007/s00535-016-1263-4.
- [350] Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodríguez-Lope C, Forner A, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: Rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013;58:2023–31. doi:10.1002/hep.26586.
- [351] Llovet JM, Decaens T, Raoul J-L, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Were Intolerant to Sorafenib or for Whom Sorafenib Failed: Results From the Randomized Phase III BRISK-PS Study. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:3509–16. doi:10.1200/JCO.2012.47.3009.
- [352] Kang YK, Yau T, Park JW, Lim HY, Lee TY, Obi S, et al. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology* 2015:mdv388. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2175.
- [353] Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang Y-K, Lim H-Y, et al. Effect of Everolimus on Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma After Failure of Sorafenib. *Jama* 2014;312:57. doi:10.1001/jama.2014.7189.
- [354] Santoro A, Simonelli M, Rodriguez-Lope C, Zucali P, Camacho LH, Granito A, et al. A Phase-1b study of tivantinib (ARQ 197) in adult patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Br J Cancer* 2013;108:21–4. doi:10.1038/bjc.2012.556.
- [355] MD LR, MD PEA, MD PMP-R, MD MP, MD VZ, MD PM, et al. Articles Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a nal analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncology* 2018:1–12. doi:10.1016/S1470-2045(18)30146-3.
- [356] Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *ASCO 2018 Oral Presentation* 2018:1–4.
- [357] Sangro B, Gomez-Martin C, la Mata de M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2013;59:81–8. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.022.
- [358] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, et al. Accepted Manuscript. *Journal of Hepatology* 2016:1–29. doi:10.1016/j.jhep.2016.10.029.
- [359] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:550–8. doi:10.1200/JCO.2014.57.9151.
- [360] TROTTI A, COLEVAS A, SETSER A, RUSCH V, JAQUES D, BUDACH V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology* 2003;13:176–81. doi:10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
- [361] Branco F, Alencar R, Volt F, Sartori G, Dode A, Kikuchi L, et al. The Impact of Early Dermatologic Events in the Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Ann Hepatol* 2017;16:0–0. doi:10.5604/16652681.1231585.
- [362] Bruix JJ, Reig MM, Rimola JJ, Forner AA, Burrel MM, Vilana RR, et al. Clinical decision

- making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology* 2011;54:2238–44. doi:10.1002/hep.24670.
- [363] Bruix J, Reig M, Sherman M. Accepted Manuscript. *Ygast* 2016:1–46. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.041.
- [364] Bruix J, Reig M, Sangro B. Assessment of treatment efficacy in hepatocellular carcinoma: Response rate, delay in progression or none of them. *Journal of Hepatology* 2017;66:1114–7. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.032.
- [365] Vouche M, Kulik L, Atassi R, Memon K, Hickey R, Ganger D, et al. Radiological-pathological analysis of WHO, RECIST, EASL, mRECIST and DWI: Imaging analysis from a prospective randomized trial of Y90 ± sorafenib. *Hepatology* 2013;58:1655–66. doi:10.1016/j.jvir.2012.10.022.
- [366] Lencioni R, Montal R, Torres F, Park J-W, Decaens T, Raoul J-L, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *Journal of Hepatology* 2017;66:1166–72. doi:10.1016/j.jhep.2017.01.012.
- [367] Llovet JM, Real MIM, Montaña XX, Planas RR, Coll SS, Aponte JJ, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:6–6. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [368] Naugler WE, Alsina AE, Frenette CT, Rossaro L, Sellers MT. Accepted Manuscript. *Yjcgh* 2014:1–30. doi:10.1016/j.cgh.2014.03.038.
- [369] Guy J, Kelley RK, Roberts J, Kerlan R, Yao F, Terrault N. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma. *Yjcgh* 2012;10:354–62. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.008.
- [370] Chang TT, Sawhney R, Monto A, Davoren JB, Kirkland JG, Stewart L, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. *Hpb* 2008;10:405–11. doi:10.1080/13651820802356572.
- [371] Christians KK, Pitt HA, Rilling WS, Franco J, Quiroz FA, Adams MB, et al. Hepatocellular carcinoma: Multimodality management. *Surgery* 2001;130:554–60. doi:10.1067/msy.2001.117106.

TABLAS

Tabla 1. Evaluación de la calidad de la evidencia.

Diseño del estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ECCA, disminuir si,	En observacionales, aumentar si:	Calidad de la evidencia final
ECCA	Alta	1-Limitaciones en el diseño o en la ejecución: 2-Inconsistencia en los resultados. 3-Incertidumbre en que la evidencia sea directa. 4-Imprecisión.		Alta Moderada
Estudios observacionales	Baja		Fuerza de la asociación: -Fuerte -Gradiente dosis presente. Consideración de variables de ajuste/confundidores que: -Podrían reducir el efecto. -Sugerirían efecto espurio.	Baja Muy Baja

Tabla 2. Población en riesgo y recomendación de vigilancia de hepatocarcinoma.

Población en riesgo	Grado de Recomendación	Calidad de la Evidencia
Cirrosis cualquier etiología, Child Pugh A o B	Fuerte	Baja
Cirrosis Child Pugh C, en lista de trasplante	Fuerte	Baja a muy baja
HBV crónica o con antecedentes familiares de HCC*	Fuerte	Moderada
Fibrosis grado III, Hepatitis C crónica	Fuerte	Baja
Fibrosis grado III cualquier etiología	Débil	Baja a muy baja
HBV o HCV con erradicación viral post tratamiento y fibrosis grado III o IV**	Fuerte	Baja a moderada

Nota: En HBV crónica en ausencia de fibrosis grado III-IV o antecedentes familiares de HCC, se sugiere utilizar score de PAGE para identificar aquellos candidatos a ser excluidos a seguir un programa de vigilancia (score PAGE-B \leq 9 puntos). *En este grupo de pacientes el riesgo es menor pero no se suprime y por lo tanto se recomienda continuar con vigilancia continua. Es incierto hasta qué punto la reversión de la fibrosis post tratamiento y erradicación viral tanto de la HBV o HCV disminuyen el riesgo de desarrollar HCC, se requiere de mayor evidencia para solventar una recomendación en contra de continuar con la vigilancia.

Tabla 3. Criterios de evaluación de respuesta tumoral por imágenes acorde a distintos algoritmos de evaluación radiológica.

MÉTODO	VALORACIÓN POR MÉTODO
WHO Miller AB. et al. Cancer 1981	Determina respuesta multiplicando 2 diámetros perpendiculares tumorales; PR= \geq 50% ↓ confirmado a 4 semanas; PD \geq 25% ↑
RECIST Therese P, et al. J Natl Cancer Inst 2000	Determina la respuesta en una única lesión (el nódulo mayor diámetro), en hasta 10 nódulos (5 por órgano). PR= \geq 30% ↓ confirmado a 4 semanas; PD \geq 20% ↑ de la suma de lesiones. Se miden todas las lesiones \geq 20 mm.
EASL Bruix J, et al. J Hepatol 2001	Similar a WHO, pero considera únicamente tumor viable (excluye porciones necróticas) para nodulos target.
RECIST 1.1 Eisenhauer AE, et al. Eur J Cancer 2009	Similar a RECIST pero hasta 5 lesiones target (2 por órgano); se miden todas las lesiones \geq 10 mm; ganglios >2 cm hiliares. CR= desaparición de todas las lesiones target; PR= \geq 30% ↓ de la suma de todos los diámetros de lesiones target; PD \geq 20% ↑ de la suma de diámetros de lesiones y \geq 5 mm incremento del diámetro.
mRECIST Lencioni R, Llovet JM. Sem Liv Dis 2010	Similar RECIST pero focaliza en area de tumor viable, refuerzo arterial.

FIGURAS.

Figura 1. Algoritmo de vigilancia de hepatocarcinoma.

Figura 2. LIRADS para TC o RM, adaptado de Asociación Americana de Radiología, v 2018.

Nota: Considerar diagnóstico definido de HCC en aquellos LR 4/5 en caso de presentar refuerzo arterial y lavado en fase portal-tardía. En caso de no presentar RA ni lavado en fase portal, considerar en los LR4/5 continuar con algoritmo en Figura 1. Esto es como consecuencia que el lavado en fase portal o tardía es considerado un criterio fuerte o mayor para el diagnóstico de HCC. **La definición de “crecimiento” incluye el aumento del diámetro de un mínimo de 5mm respecto al basal y al menos aumento del 50% del diámetro respecto del basal en un período de observación menor de 6 meses o al menos 100% en un período de observación más de 6 meses {Tang:2018iv}.

Figura 3. Estadificación del hepatocarcinoma acorde al BCLC.

Nota: Función hepática preservada equivale a score de Child Pugh A-B sin ascitis, encefalopatía portosistémica. ECOG: alteración de la capacidad funcional provocada por síntomas del cáncer. Candidato óptimo a resección quirúrgica (ver módulo “Resección Quirúrgica”).

Figura 4. Criterios de elegibilidad para trasplante hepático.

Nota: Los criterios de Milán son los criterios estándar, idealmente con valores de AFP <1000 ng/ml. Para aquellos fuera de Milán, los criterios de la Universidad de San Francisco (UCSF) podrían ser utilizados. Sin embargo, los criterios recientes del score Francés, que incluyen similitud entre el UCSF, suman el valor de AFP como criterio de elegibilidad con excelentes resultados en cuanto a sobrevida y recurrencia de HCC pos trasplante hepático.

Figura Suplementaria 1. Algoritmo de tratamiento locorregional o reducción tumoral (downstaging) en lista de espera.

Figura Suplementaria 2. Esquema representativo de evaluación objetivable de respuesta anti tumoral del hepatocarcinoma. Ver también Tabla 3.