Med Clin (Barc). 2021;**156(9)**:463.e1–463.e30

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Conferencia de consenso

Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH

María Reig[a,b], Alejandro Forner[a,b], Matías A. Ávila[b,c], Carmen Ayuso[b,d], Beatriz Mínguez[b,e], María Varela[f], Itxarone Bilbao[b,g], José Ignacio Bilbao[h], Marta Burrel[d], Javier Bustamante[i], Joana Ferrer[j], Miguel Ángel Gómez[k], Josep María Llovet[l], Manuel De la Mata[b,m], Ana Matilla[b,n], Fernando Pardo[o], Miguel A. Pastrana[p], Manuel Rodríguez-Perálvarez[b,m], Josep Tabernero[q], José Urbano[r], Ruth Vera[s], Bruno Sangro[b,t,*] y Jordi Bruix[a,b,*]

[a] *Unidad de Oncología Hepática (Barcelona Clinic Liver Cancer), Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), Barcelona, España*
[b] *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España*
[c] *Programa de Hepatología, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra-IDISNA, Pamplona, España*
[d] *Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*
[e] *Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall dÉbron, Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España*
[f] *Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España*
[g] *Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes Digestivos, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España*
[h] *Unidad de Radiología Vascular e Intervencionista, Departamento de Radiodiagnóstico, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España*
[i] *Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Sección de Hepatología y Trasplante, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España*
[j] *Unidad de Oncología Hepática (Barcelona Clinic Liver Cancer), Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*
[k] *Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*
[l] *Grupo de Investigación Traslacional en Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*
[m] *Unidad Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*
[n] *Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*
[o] *Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España*
[p] *Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*
[q] *Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España*
[r] *Unidad de Radiología Vascular e Intervencionista, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España*
[s] *Servicio de Oncología Médica, Complejo hospitalario de Navarra, Navarrabiomed-IDISNA, Pamplona, España*
[t] *Unidad de Hepatología y Área de Oncología HBP, Clínica Universidad de Navarra-IDISNA, Pamplona, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 20 de julio de 2020
Aceptado el 15 de septiembre de 2020
On-line el 16 de enero de 2021

Palabras clave:
Carcinoma hepatocelular
Diagnóstico
Prevención
Tratamiento
Pronóstico
Cirrosis

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente y una de las causas de muerte más común en los pacientes afectos de cirrosis hepática. Simultáneamente al reconocimiento de la relevancia clínica de esta neoplasia, en los últimos años han aparecido novedades importantes en el diagnóstico, evaluación pronóstica y, especialmente, en el tratamiento del CHC. Por tal motivo, desde la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) se ha impulsado la necesidad de actualizar las guías de práctica clínica, invitando de nuevo a todas las sociedades involucradas en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad a participar en la redacción y aprobación del documento: Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), Sociedad Española de Radiología Vascular e Intervencionista (SERVEI), Asociación Española de Cirujanos (AEC) y Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Se han tomado como documentos de referencia las guías de práctica clínica publicadas en 2016, aceptadas como Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, incorporando los avances más importantes que se han obtenido en los últimos años. La evidencia científica y la fuerza de la recomendación se basa en el sistema GRADE.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* Autores para correspondencia.
Correos electrónicos: bsangro@unav.es (B. Sangro), jbruix@clinic.cat (J. Bruix).

https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022
0025-7753/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH

Keywords:
Hepatocellular carcinoma
Diagnosis
Prevention
Treatment
Prognosis
Cirrhosis

A B S T R A C T

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver neoplasm and one of the most common causes of death in patients with cirrhosis of the liver. In parallel, with recognition of the clinical relevance of this cancer, major new developments have recently appeared in its diagnosis, prognostic assessment and in particular, in its treatment. Therefore, the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) has driven the need to update the clinical practice guidelines, once again inviting all the societies involved in the diagnosis and treatment of this disease to participate in the drafting and approval of the document: Spanish Society for Liver Transplantation (SETH), Spanish Society of Diagnostic Radiology (SERAM), Spanish Society of Vascular and Interventional Radiology (SERVEI), Spanish Association of Surgeons (AEC) and Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). The clinical practice guidelines published in 2016 and accepted as National Health System Clinical Practice Guidelines were taken as the reference documents, incorporating the most important recent advances. The scientific evidence and the strength of the recommendation is based on the GRADE system.
© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Desde la publicación de las guías del manejo del carcinoma hepatocelular (CHC) en el año 2016[1], los cambios epidemiológicos relacionados con la curación del virus de la hepatitis C y el aumento de otros factores de riesgo, como el síndrome metabólico asociado con la enfermedad hepática por depósito de grasa, han determinado nuevos retos en el manejo clínico de estos pacientes. Adicionalmente, se han propuesto nuevos criterios diagnósticos y/o nuevas recomendaciones para la indicación de tratamientos quirúrgicos que han sido adoptadas de una forma heterogénea por las asociaciones americana (AASLD)[2] y europea (EASL)[3] para el estudio de la enfermedades del hígado o por las distintas sociedades científicas involucradas en el manejo del CHC. Sin embargo, el mayor cambio se ha producido en el tratamiento sistémico del CHC avanzado. Cinco nuevos fármacos (lenvatinib y la combinación atezolizumab con bevacizumab en primera línea, regorafenib, cabozantinib y ramucirumab en segunda línea) han demostrado que mejoran la supervivencia de pacientes con CHC y han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Por todo ello, las sociedades científicas que formaron parte de estas guías de manejo del CHC en 2016 han decidido actualizarlas e incorporar a la Asociación Española de Cirujanos en el panel de expertos. La actualización de las guías se ha efectuado mediante la colaboración de grupos de trabajo y cada uno de ellos ha sido liderado por un coordinador (ver Material Suplementario).

Estas guías son complementarias a las publicadas en 2016[1], se centran en la actualización de los temas mencionados previamente, e incorporan aspectos moleculares que están en fase de investigación. Dichos aspectos no tienen traslación en la práctica clínica actual.

Epidemiología y prevención del CHC

Actualmente el CHC constituye la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer[4]. Su distribución mundial es muy heterogénea y está estrechamente relacionada con la prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad. De acuerdo a la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, la tasa de incidencia específica por edad en 2018 en el Este Asiático fue de 17,7 x 100.000 habitantes, seguido de Micronesia (15,2 x 100.000 habitantes), Norte de África (14,1 x 100.000 habitantes), Sudeste Asiático (13,3 x 100.000 habitantes) y Melanesia (11,4 x 100.000 habitantes). En este caso, teniendo en cuenta la estimación de la IARC, el Sur de Europa presenta una tasa de incidencia específica por edad de 6,8 x 100.000 habitantes, Europa Occidental 5,3 x 100.000 habitantes y Norteamérica 6,6 x 100.000 habitantes (Tabla suplementaria 1). En España, según la RED de Registros de Cáncer REDECAN.org, la estimación de casos nuevos de cáncer hepático en 2019 fue 6.499 (4.869 en varones y 1.630 en mujeres).

En todas las áreas geográficas, el riesgo de CHC varía según el grado de fibrosis hepática, siendo menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis, incrementándose a 3-7% anual cuando el paciente desarrolla cirrosis[5].

El riesgo relevante se adquiere al establecerse la cirrosis hepática y la intensidad de la inflamación hepática (relacionada con carga viral o genotipo en el caso de las hepatitis) es la responsable del proceso crónico de necrosis/regeneración que evoluciona a cirrosis, siendo éste el parámetro que debe utilizarse para establecer la adquisición de riesgo clínicamente significativo. En este sentido, una vez instaurada la cirrosis hepática, el riesgo de desarrollo de CHC se mantiene a pesar de obtener una respuesta viral sostenida tanto tras regímenes basados en interferón como con antivirales de acción directa en el caso del VHC, así como tras la inhibición de la replicación con análogos de los nucleó(t)sidos en la infección crónica por el VHB, posiblemente debido al daño estructural y molecular que ya presenta el hígado a pesar de la eliminación de la infección[6-12].

Se ha demostrado que la diabetes mellitus[13-15] y otros factores asociados al síndrome metabólico como la obesidad o la dislipidemia[16-18] se asocian a incremento de muerte relacionada con CHC, al igual que el tabaquismo[19,20]. El consumo de café disminuye el riesgo[21,22] mientras que no hay suficiente evidencia para recomendar los suplementos vitamínicos, soja o medicinas alternativas como elementos preventivos del CHC[23,24]. Estudios preliminares muestran que el uso prolongado de metformina en pacientes diabéticos[25] o de propranolol en pacientes infectados por el VHC[26] podrían asociarse a un descenso de la incidencia de CHC. Asimismo, una revisión sistemática y metaanálisis ha mostrado que el uso de estatinas se asocia a una reducción de la incidencia de CHC[27]. Por último, estudios recientes han sugerido que el uso de aspirina podría asociarse a una disminución de la incidencia de CHC[28].

A continuación detallamos las actualizaciones en relación a cada una de las etiologías más frecuentes:

Hepatitis B

Varios estudios han demostrado que la replicación del VHB incrementa el riesgo de CHC[29-31]. Estudios retrospectivos

realizados predominantemente en Asia indican una reducción del riesgo del 30% de CHC en cirróticos con el uso de entecavir y tenofovir, y del 80% en pacientes sin cirrosis, aunque la evidencia en pacientes occidentales aún es limitada[32-34]. Hay que destacar que los antivirales actuales contra el VHB no eliminan de forma completa el riesgo de CHC, especialmente en pacientes con cirrosis, en los que incluso una muy baja carga viral (< 2.000 UI/mL) supone un aumento de riesgo de CHC (HR 2,20) comparado con pacientes con DNA del VHB indetectable[35]. El score PAGE-B se ha validado en población caucásica bajo tratamiento antiviral. Valores ≥ 10 predicen una incidencia acumulada de CHC a cinco años en torno al 4% y PAGE-B ≥ 18 una incidencia acumulada de 17% a cinco años[36]. Asimismo, un estudio reciente sugiere que los scores PAGE-B y PAGE-B modificado podrían utilizarse para no considerar el cribado en paciente con VHB bajo tratamiento antiviral y muy bajo riesgo de desarrollar CHC[37].

Hepatitis C

El desarrollo de una vacuna profiláctica como prevención primaria es aún un reto debido a la alta variabilidad de la genética viral, aunque hay avances prometedores[38]. Por ello, la prevención se basa fundamentalmente en evitar la trasmisión, en particular por vía parenteral a través de transfusión de hemoderivados o agujas contaminadas. Cuando la infección ya se ha adquirido, el riesgo de complicaciones y la mortalidad asociada al desarrollo de una cirrosis, así como el riesgo de desarrollar CHC, es menor en pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida (RVS), independientemente del grado de fibrosis de la enfermedad hepática del paciente[7].

A pesar de la mejora en la tasa de RVS con los antivirales de acción directa (AAD), se prevé que la incidencia de CHC aumente aún más hasta 2060[39] y se estima que la infección por VHC no diagnosticada representa el 50% o más del total de los pacientes infectados.

En pacientes con cirrosis ya establecida, la RVS reduce el riesgo de CHC en comparación con aquellos pacientes que no logran RVS[40,41]. Sin embargo, el corto seguimiento de los pacientes tratados con AAD y la falta de estudios destinados a estudiar el cribado de CHC de forma prospectiva en estos pacientes, imposibilitan realizar conclusiones robustas respecto a la tasa de CHC en pacientes tratados con AAD. Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de CHC *de novo* después de tratamiento con AAD tales como el fallo del tratamiento, el consumo de alcohol, la edad avanzada (> 65 años), el sexo masculino, la presencia de cirrosis, el genotipo 3, la diabetes, el síndrome metabólico, un índice MELD alto, niveles bajos de albúmina y/o plaquetas y niveles altos de alfa-fetoproteína (AFP)[12,42-44]. Sin embargo, en la actualidad, no se dispone de ningún criterio/score predictivo de la tasa de CHC antes de iniciar el tratamiento con AAD.

Un estudio realizado en España analizó la incidencia de CHC en pacientes cirróticos que lograron la RVS y no tenían nódulos en la ecografía realizada dentro de los 30 días previos a iniciar el tratamiento con AAD. Este estudio demostró que en esta población la incidencia de CHC es de 3,04 (IC 95% 1,45-6,37) por cada 100 personas/año[45] y que la mediana de aparición de CHC observada va más allá de los 24 meses. Otro estudio multicéntrico español concluye que el CHC es la complicación más frecuente tras la obtención de RVS con AAD[46].

Cabría esperar que la erradicación del VHC se tradujera en una disminución del riesgo de CHC, tanto *de novo* como del de recurrencia. Esta expectativa ha sido cuestionada en el contexto de los pacientes con antecedente de CHC previo el inicio de AAD[47]. Las observaciones clínicas y experimentales sugieren que existen modulaciones AAD-específicas de la inmunidad del huésped y de la oncogénesis[48]. Además, hay estudios que sugieren la presencia de un efecto tiempo-dependiente en la aparición de CHC tras AAD, especialmente en los pacientes con nódulos no caracterizados en la ecografía de cribado[42,49].

Algunos de los factores que se sugieren que podrían tener impacto en el desarrollo de CHC *de novo* en pacientes tratados con AAD son conocidos como factores de riesgo de CHC (edad, sexo masculino, diabetes o elevación de la AFP). También se sugiere que tanto microARN[50] como marcadores séricos diferentes a la AFP, como la angiopoietina-2[51], podrían condicionar el riesgo de CHC en esta población de pacientes.

Abuso de alcohol

No se ha modificado la importancia del alcohol como factor de riesgo de CHC[52] y ésta es la causa más importante de CHC en España[53]. Existen dos metaanálisis de estudios de cohortes, uno que incluyó 19 estudios demostró un aumento del riesgo de CHC dependiente de la dosis (HR 1,16)[54] y el segundo, de cuatro estudios, mostró que la abstinencia redujo el riesgo de CHC un 6-7% anual. Aún, con alto nivel de incertidumbre, se cree que se precisan más de dos décadas para reducir el riesgo de CHC al nivel de los que nunca han consumido alcohol cuando ya existe cirrosis establecida[55]. Los pacientes con CHC por alcohol suelen diagnosticarse con más frecuencia en fase avanzada, en el seno de cirrosis descompensada, y en menor proporción en programas de vigilancia, comparado con los de etiología viral[52].

Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA)

La EHGNA es una entidad de incidencia creciente y que implica riesgo de evolucionar a cirrosis y cáncer hepático[56]. Un 25% de la población mundial presenta EHGNA; el 60% de los pacientes con EHGNA biopsiados presentan esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con una tasa de CHC de 5,29 por 1.000 personas-año[18].

Según el estudio de Markov realizado con datos provenientes de China, Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido, se estima que la prevalencia de CHC por EHNA aumentará en todos los países, predominando en Estados Unidos, donde se prevé que el incremento llegue a un 130% (10.820 casos en 2016 que se incrementaran a 24.860 en 2030)[56]. Sin embargo, los datos publicados hasta la fecha provienen de análisis conjuntos de pacientes cirróticos y no cirróticos[57]. Los datos de incidencia/prevalencia de CHC en pacientes no cirróticos provienen mayoritariamente de trabajos retrospectivos en los cuales el objetivo primario de los mismos no fue el desarrollo del CHC[57,58].

Recomendaciones

- La vacunación universal contra el VHB reduce la incidencia de CHC (evidencia alta, recomendación fuerte).
- En pacientes con hepatitis crónica viral se recomienda el tratamiento antiviral ya que ha demostrado su impacto en prevenir la evolución a cirrosis y, por tanto, prevenir el desarrollo de CHC (evidencia alta, recomendación fuerte).
- Una vez establecida la lesión hepática asociada a riesgo clínicamente relevante (cirrosis, o incluso sin alcanzar la cirrosis en pacientes con infección por el VHB), la eliminación del agente etiológico disminuye, pero no elimina, el riesgo de aparición de CHC (evidencia alta, recomendación fuerte).
- Los pacientes con cirrosis asociada a VHC mantienen tanto el riesgo de CHC *de novo* como de recurrencia de CHC, incluso después de alcanzar respuesta viral sostenida. Se recomienda mantener la estrategia de vigilancia convencional en estos pacientes (evidencia moderada, recomendación fuerte).

- Se ha demostrado que el consumo de café disminuye el riesgo de CHC en pacientes con enfermedad hepática crónica (evidencia moderada, recomendación fuerte).

Cribado de carcinoma hepatocelular

El cribado en oncología se define como la realización de un test de forma repetida con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada a la neoplasia[59]. Teniendo en cuenta que la única posibilidad de aplicar tratamientos con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase asintomática y dado que esta opción es únicamente factible si se efectúa cribado en la población en riesgo, se recomienda ofrecer cribado en pacientes con cirrosis que serían tratados si fueran diagnosticados de CHC. El cribado debe realizarse mediante ecografía (US). Múltiples estudios de cohortes[60-62] y de coste eficacia[63-65] refuerzan la utilidad de establecer seguimiento mediante US cada seis meses. Idealmente, el beneficio de las técnicas de cribado debería ser evaluado mediante estudios prospectivos y aleatorizados. Se dispone de un único estudio prospectivo y aleatorizado efectuado en China. Incluyó aproximadamente 20.000 pacientes con infección crónica por VHB y los aleatorizó a recibir cribado mediante ecografía (US) cada seis meses y determinación de AFP versus no cribado. A pesar de la baja adherencia (< 60%), la supervivencia de los pacientes incluidos en el programa de cribado fue de 66% a un año, 53% a tres años y 46% a cinco años vs. 31%, 7%, y 0%, respectivamente, en pacientes sin cribado[66]. La eficacia del programa se relacionó con la capacidad de la US, mientras que la determinación de AFP no fue eficiente[67]. La realización de un nuevo ensayo clínico de validación en países desarrollados no es viable; la US es parte de la evaluación rutinaria de los pacientes afectos de hepatopatía crónica y la percepción de beneficio del cribado por parte de los facultativos y los pacientes impiden el reclutamiento[68]. Con toda la evidencia disponible, existe consenso generalizado en recomendar programas de cribado periódico en pacientes cirróticos que fueran a ser tratados en caso de ser diagnosticados de CHC. En general, deben considerarse para cribado los pacientes cirróticos en clase funcional Child-Pugh A y B. Los pacientes con mala función hepática o con descompensaciones que condicionan mal pronóstico vital (encefalopatía hepática recurrente, ascitis refractaria, hemorragia variceal no controlada, peritonitis bacteriana espontánea, malnutrición, etc.) deben evaluarse para trasplante hepático. En ellos, la detección de CHC no cambiará la indicación de trasplante, a menos que se excedan los criterios de inclusión en lista de espera y el CHC constituya una contraindicación al trasplante. Dado que en estos pacientes el trasplante se debe considerar por insuficiencia hepática con mal pronóstico a corto plazo, la detección de CHC y su posible tratamiento no tendrá impacto clínicamente significativo en la supervivencia. Por tanto, no tiene sentido efectuar cribado para detección precoz si el trasplante no es factible.

Intervalo de exploración

Los datos referentes a velocidad de crecimiento tumoral y progresión hasta un tamaño detectable por técnicas de imagen son limitados. Series antiguas sugieren que el tiempo para doblar volumen tumoral oscila entre dos y cuatro meses[69,70] y estos resultados aportan la base racional para efectuar cribado cada seis meses. Asimismo, este intervalo fue el que se utilizó en el único ensayo clínico aleatorizado que ha demostrado el beneficio del cribado de CHC con ecografía en pacientes con hepatopatía crónica[66]. Algunos autores sugieren que los pacientes de alto riesgo deberían examinarse más frecuentemente[71], pero no existen datos que demuestren que mayor riesgo se asocie a mayor velocidad de crecimiento tumoral. Un estudio sugirió que un intervalo de 12 meses entre exploraciones se asociaba a menor supervivencia y menor capacidad de detección que el intervalo de seis meses[72] y un ensayo clínico aleatorizado realizado en Francia e incluyendo 1.200 pacientes cirróticos concluyó que el cribado mediante ecografía cada tres meses no mejora el diagnóstico ni el tratamiento del CHC respecto a realizarlo cada seis meses[73]. Finalmente, estudios coste-eficacia sugieren que el intervalo de seis meses es más coste-eficaz respecto otras alternativas[74]. Por lo tanto, con la evidencia científica actual se considera que el intervalo recomendado debe ser de seis meses.

Instrumentos para cribado

Las técnicas de cribado de CHC pueden dividirse en radiológicas y serológicas. La prueba radiológica recomendada es la ecografía abdominal. Se trata de una técnica no invasiva, aceptada por la población, con una sensibilidad de 60-80% y una especificidad superior al 90% para la detección precoz de CHC[75]. Además, se dispone de una estrategia diagnóstica bien definida tras la detección de un nódulo sospechoso de CHC. Por tanto, la ecografía abdominal, realizada por personal experto, es actualmente la técnica de cribado más adecuada para la realización de detección precoz de CHC. En la práctica clínica real, un número relevante de pacientes no se diagnostican en estadios iniciales debido a la aplicación deficiente de programas de cribado o a la falta de detección de la lesión[53,76-79]. Con objeto de asegurar el conocimiento y experiencia para efectuar cribado basado en ecografía, sería importante considerar el establecimiento de programas de formación para certificar la capacitación para llevar a cabo esta actividad. La realización de tomografía computarizada (TC) como técnica de cribado debe desaconsejarse por el riesgo asociado a la irradiación[80] así como por motivos de coste-eficacia basado en la excesiva detección de falsos positivos y menor disponibilidad. Este aspecto también afecta a la resonancia magnética (RM).

Respecto a las pruebas serológicas, se disponen en la actualidad de multitud de marcadores tumorales. El más evaluado ha sido la AFP, que hasta hace poco tiempo era la única herramienta disponible. Sin embargo, la AFP ha mostrado un bajo rendimiento dado que sus valores en muchos casos son normales en tumores iniciales[81] y es bien sabido que los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de CHC[82,83]. Diferentes análisis retrospectivos evaluando el rendimiento diagnóstico mediante curvas ROC han mostrado que usando diferentes puntos de corte entre 10-20 ng/mL, considerados como óptimos para realizar cribado, la sensibilidad es de 60% y la especificidad de 80%[84-86]. Cuando se consideran estudios prospectivos donde específicamente se evalúa el rendimiento diagnóstico de las pruebas de cribado, la AFP con el mismo punto de corte muestra una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad de 79%[81]. Un estudio retrospectivo ha sugerido que el incremento progresivo de AFP sería de mayor utilidad[87], pero debe validarse prospectivamente. Además, no se dispone de ningún estudio que establezca que incremento de AFP debe llevar a sospechar un CHC si la US es negativa. En este sentido, estudios en explantes demuestran que puede no existir CHC aunque la AFP supere 500 ng/mL[88]. Estudios recientes en pacientes con cirrosis por VHB tratadas con éxito reportan mayor rendimiento de la AFP, pero aún no existen estudios que muestren que el uso de AFP en esa población sea coste-eficaz[89-93]. Por último, existe una correlación entre niveles de AFP y estadio tumoral, siendo la AFP un marcador de enfermedad avanzada. Por tanto, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz para detección precoz y debe desaconsejarse su uso[94,95]. Se han propuesto otros marcadores como la fracción de AFP ligada a lectina[85,96], des-gamma-carboxiprotrombina (DGCP)[85], Golgi protein-73 (GP73)[97], glypican-3[98] o Dickkopf-1 (DKK1)[99], pero presentan los mismos inconvenientes que la AFP y en general no pueden competir con la fiabilidad de la US.

Candidatos a cribado de CHC

Dado que el principal factor de riesgo de CHC es la presencia de cirrosis, deben considerarse candidatos a cribado todos los pacientes con cirrosis independientemente de la etiología. En pacientes afectos de hepatopatía crónica por VHC con cirrosis establecida, la obtención de respuesta viral persistente tras tratamiento con interferón o con AAD no elimina el riesgo de desarrollar CHC[7,49,100-103]. Por tanto, en estos pacientes también se debe recomendar cribado de CHC. En pacientes con hepatitis crónica por VHB, el cribado se considera coste-eficaz si el riesgo de CHC es superior a 0,2%/año. En este escenario es necesario modelos coste beneficio para valorar la indicación de cribado. La incidencia de CHC en adultos asiáticos o africanos con infección activa por VHB, con o sin historia familiar de CHC, excede claramente este punto de corte[104], mientras que la incidencia de CHC oscila entre 0,1-0,4%/año en pacientes occidentales[105]. La carga viral elevada también se asocia a un aumento del riesgo de CHC; en pacientes asiáticos, niveles de DNA del VHB superiores a 10.000 copias/mL se asocian a un riesgo de CHC superior al 0,2%[104]. Respecto al VHC, estudios de USA y Japón sugieren que existe riesgo de desarrollar CHC en pacientes con fibrosis en puente en ausencia de cirrosis[106,107]. Dado que la transición desde fibrosis avanzada a cirrosis no puede definirse correctamente, existe acuerdo para ofrecer cribado de CHC a esta población. En el momento actual no disponemos de información respecto a la incidencia de CHC en pacientes con fibrosis avanzada por infección por VHC con RVS tras AAD, lo que impide poder hacer una recomendación en esta población. La elastografía hepática parece ser una herramienta útil para determinar de forma no invasiva la presencia de fibrosis avanzada[108] y de hipertensión portal[109,110], siendo capaz de estratificar pacientes con diferente riesgo de desarrollar CHC[111-116]. No obstante, la mayoría de estudios provienen de pacientes con infección activa por VHC y no se ha validado en pacientes que han obtenido RVS. Recientemente se ha sugerido que es posible estratificar el riesgo mediante estudios genéticos[117,118] y que esta información se podría asociar a los parámetros clínicos anteriormente discutidos.

Los pacientes con cirrosis hepática alcohólica no presentan un riesgo de desarrollo de CHC homogéneo. Estudios del Norte de Europa reportan una incidencia reducida pero datos del resto del mundo, incluyendo Francia[117] y España, indican lo contrario[119]. En el caso de la colangitis biliar primaria, se ha establecido una incidencia de 3,4 casos/1.000 pacientes-año y los principales factores predictivos de desarrollo de CHC son la ausencia de respuesta bioquímica tras tratamiento médico[120] y la presencia de un estadio IV de la enfermedad[121]. Por último, existe escasa información respecto al riesgo de CHC en pacientes afectos de EHGNA, particularmente en aquellos que aún no han desarrollado cirrosis, por lo que no es posible realizar ninguna recomendación de cribado en esta población[57]. A pesar de que no existen valores del porcentaje de pacientes con EHGNA que desarrollan CHC, probablemente aquellos que ya han desarrollado una cirrosis deberían ser considerados para cribado, aunque la existencia de comorbilidad cardiovascular con riesgo competitivo de muerte puede impedir un impacto positivo en la supervivencia global de los pacientes. El mismo concepto aplica a hemocromatosis hereditaria y otras entidades que evolucionan a cirrosis.

Recomendaciones

- Los pacientes afectos de cirrosis hepática de cualquier etiología deben ser considerados para participar en programas de cribado (evidencia moderada, recomendación fuerte).
- La técnica de cribado más adecuada es la ecografía abdominal realizada por personal experto (evidencia moderada, recomendación fuerte).
- No se recomienda el uso de AFP como técnica de cribado (evidencia moderada, recomendación débil).
- La ecografía abdominal de cribado se debe realizar cada seis meses. El intervalo de cribado no necesita ser acortado en pacientes con mayor riesgo de desarrollar CHC (evidencia moderada, recomendación débil).
- No existen datos para poder realizar una recomendación en pacientes con enfermedad hepática por hígado graso (EHGNA) sin cirrosis y en pacientes VHC sin fibrosis avanzada que han conseguido RVS (evidencia baja, recomendación débil).

Diagnóstico de CHC

En los pacientes afectos de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo de nueva aparición detectado mediante ecografía sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10 mm[81]. Por tanto, si el nódulo detectado alcanza o supera este límite, es recomendable proseguir los estudios para llegar a un diagnóstico definitivo. El CHC presenta una vascularización predominantemente arterial (neovascularización), así como una disminución progresiva de radicales portales a medida que avanza el proceso de hepatocarcinogénesis[122], a diferencia del parénquima hepático en donde la vascularización es mixta: arterial y portal. Esto determina el patrón vascular típico del CHC, caracterizado por una intensa captación de contraste en la fase arterial tardía, seguida de un lavado de la lesión en fases venosas. Esto se manifiesta en las técnicas de imagen por una mayor densidad/intensidad de señal de la lesión en la fase dinámica arterial tardía del estudio (*washin*) y una menor densidad/intensidad de señal de la lesión con respecto al parénquima hepático de vecindad en la fase portal y/o tardía *(washout)*. Este patrón característico, favorecido por la alta probabilidad pre-test del CHC en pacientes con hepatopatía crónica, ha mostrado una especificidad próxima al 100% para el diagnóstico de CHC, cuando se ha correlacionado con el análisis anatomopatológico de explantes, piezas de resección quirúrgica o biopsias percutáneas[81,123-129]. No obstante, este patrón vascular está penalizado por una sensibilidad del 60-70% en lesiones de pequeño tamaño y se ha descrito que alrededor de un 15% de los CHC de pequeño tamaño son hipovasculares al no haber desarrollado aún su neovascularización, sin que ello indique que estas lesiones tengan un comportamiento menos agresivo[130]. Desde la primera propuesta de diagnóstico no invasivo del CHC en la conferencia de consenso de la EASL celebrada en 2000 en Barcelona[131], los criterios diagnósticos se han ido refinando en lo que hace referencia al tamaño y características de imagen de la lesión, con la intención de aumentar su sensibilidad, manteniendo su elevada especificidad. De acuerdo con estos criterios, tal y como se proponía en la última versión de las guías clínicas de la AEEH[1], es posible establecer el diagnóstico de CHC sin necesidad de confirmación patológica cuando un nódulo de 1 cm de tamaño o más, detectado en un paciente con hepatopatía crónica, muestra en un estudio dinámico de imagen (TC o RM) intensa captación de contraste en fase arterial seguida de lavado en fase portal (y/o venosa si se trata de una TC o de una RM con contraste extracelular).

Se han publicado numerosos estudios y varios metaanálisis en los últimos años para determinar la eficacia diagnóstica de la TC y de la RM para el diagnóstico del CHC de pequeño tamaño en pacientes en riesgo, con resultados muy dispares[132-136], que como conclusión han mostrado una tendencia que indica una mayor eficacia diagnóstica de la RM sobre la TC, aunque sin diferencias significativas que permitan hacer una recomendación formal de una técnica sobre la otra.

El ácido gadoxético es un contraste combinado de RM, con un componente extracelular que permite la adquisición de estudios en fases dinámicas, y un componente hepatobiliar que hace que los hepatocitos normofuncionantes capten el contraste en fase retardada. Este contraste en particular es captado por las células muy precozmente, por lo que las imágenes obtenidas más allá de la fase dinámica portal no deben ser interpretadas como fases venosas tardías, ya que son en realidad fases transicionales con un componente mixto extracelular y hepatobiliar[137,138]. Hay numerosa información disponible en la literatura que apunta a una mayor sensibilidad de la RM con ácido gadoxético con respecto a la TC y a la RM con contaste extracelular, sin aportar datos concretos sobre su especificidad[139-144]. El diseño retrospectivo, con sus sesgos de selección asociados, y la utilización de criterios de imagen no validados para la confirmación final del diagnóstico del CHC, constituyen las mayores limitaciones de estos estudios. Además, la mayoría de ellos se han realizado en Asia, en donde el CHC aparece frecuentemente en pacientes con infección crónica por VHB, sin una cirrosis hepática bien establecida, hecho que pudiera marcar diferencias con respecto al rendimiento de esta prueba de imagen cuando se aplica en una población compuesta por pacientes con una cirrosis hepática instaurada. Los estudios prospectivos publicados hasta la fecha que evaluaron la eficacia diagnóstica de la RM con contrastes extracelulares y la RM con ácido gadoxético mostraron que la RM con contraste órgano-específico no ofreció mayor sensibilidad ni precisión diagnóstica respecto a la RM con contraste extracelular[145-147]. No se dispone aún de datos de estudios prospectivos en pacientes con cirrosis hepática establecida por abuso de alcohol o infección por VHC incluidos en programas de cribado para CHC $\leq$ 2 cm que permita establecer el rendimiento de la RM con ácido gadoxético en este grupo seleccionado de pacientes.

El uso de ácido gadoxético en los estudios de RM está aceptado en la reciente actualización de las guías para el manejo del CHC de la EASL[3] y de la AASLD[148]. En ambas sociedades científicas se considera como criterio diagnóstico no invasivo de CHC un patrón vascular definido como captación arterial y lavado en la fase portal, mientras que las características de la lesión en las fases transicional y hepatobiliar no son tenidas en cuenta ya que son fases mixtas o exclusivamente hepatobiliares en las que la hiposeñal de la lesión no es consecuencia de la disminución o ausencia de vasos portales en el CHC, sino de la disminución o ausencia de la expresión de OATP8, que es un transportador responsable de la captación celular del contraste, y que está generalmente ausente en el CHC. No obstante, puede estar presente en algunos CHC, especialmente en los bien diferenciados. La inclusión de la hiposeñal de la lesión en fases retardadas como signo de lavado y por tanto aplicable a los criterios de imagen no invasivos, conllevaría un aumento de la sensibilidad para la detección del CHC, pero sería a costa de reducir su especificidad[149]. Por otra parte, se han descrito artefactos respiratorios transitorios durante la fase arterial del ácido gadoxético en un porcentaje de estudios que oscila entre el 2,4% y el 18%, que se atribuyen a una dificultad de los pacientes para mantener la apnea durante los primeros segundos tras la inyección del contraste[150-152]. Finalmente, la secuencia en fase hepatobiliar suele ser deficiente en pacientes con insuficiencia hepática importante. Por tanto, la RM con ácido gadoxético con la lectura del lavado venoso limitado a la fase dinámica portal para evitar posibles sobrediagnósticos es una técnica aceptada que puede ser empleada en el diagnóstico no invasivo del CHC. No obstante, la escasez de estudios prospectivos comparativos de su precisión diagnóstica con respecto a la RM obtenida con contraste extracelular hace que en el momento actual no se disponga de suficiente evidencia científica que apoye la recomendación de su uso como primera técnica diagnóstica, por delante de la RM con contraste extracelular.

Cuando el patrón vascular de un nódulo es atípico en la TC o la RM, y no muestra hallazgos de imagen que sugieran que se pudiera tratar de un proceso maligno, se ha propuesto el uso de la ecografía con contraste (CEUS) como test de segunda línea en la última actualización de las guías de la EASL[3]. El nivel de evidencia es moderado y el grado de recomendación es débil. La justificación para esta incorporación es el reciente refinamiento de los criterios ecográficos que favorece el diagnóstico diferencial entre CHC y colangiocarcinoma intrahepático (CCI). El lavado venoso se observa en la CEUS tanto en el CHC como en el CCI[153,154], por lo que la especificidad de la RM y de la TC es superior a la de la CEUS[155,156]. No obstante, la mayoría de los CCI (50-88%) tienen un lavado precoz que tiene lugar antes de los 60 segundos de la inyección del contraste, mientras que este tipo de lavado aparece únicamente en el 16% de las lesiones de CHC, ya que en la mayoría de CHC el lavado de la lesión se produce después de los 60 segundos tras la inyección del contraste[157-159]. El patrón vascular del CHC en la CEUS sería la captación arterial homogénea de la lesión y un lavado lento y moderado, que se produce más allá de los 60 segundos después de la inyección del contraste, en contraposición con el CCI que mostraría captación arterial predominantemente periférica y lavado rápido e intenso. Estos nuevos criterios de la CEUS para el diagnóstico de CHC han sido adoptados por el *American College of Radiology* (*ACR*), que ha desarrollado recientemente los criterios CEUS–LIRADS versión 2017[160], que están pendientes de validación prospectiva que permita conocer su precisión diagnóstica. Un estudio retrospectivo aplicando los criterios LIRADS para CEUS, mostró un valor predictivo positivo para la categorización LR5 de un 99% para el diagnóstico de CHC[161]. No obstante, en otro estudio retrospectivo, Shin et al. reportaron unos valores de sensibilidad y especificidad de la CEUS del 91,1% y 83,3% respectivamente para establecer el diagnóstico diferencial entre CHC y CCI[162]. Un estudio multicéntrico publicado por Aubé et al.[163] compara el rendimiento diagnóstico de la TC, la RM y la CEUS de forma independiente y en combinación, para el diagnóstico del CHC de entre 1 y 3 cm de tamaño. Se trata un análisis retrospectivo de un grupo de pacientes recogidos de forma prospectiva a partir de los programas de cribado de los centros incluidos, y analiza 544 nódulos estudiados en 381 pacientes. La sensibilidad y especificidad del patrón vascular de captación arterial y lavado venoso del CHC de entre 1 y 2 cm (n = 342 lesiones) de la TC, la RM y la CEUS, fue del 67,9 y 76,8%, del 70,6% y 83,2%, y del 39,6% y 92,9% respectivamente. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CHC de 1-2 cm de la TC, la RM y la CEUS, de los 25 pacientes que tenían confirmación diagnóstica tras el tratamiento quirúrgico fue del 55,6 y 71,4%, del 61,1% y 85,7%, y del 22,2% y 85,7% respectivamente. Sorprende en este estudio la baja especificidad de la TC y de la RM, que oscila entre el 96-100% en otras series[81,126-128]. Por el momento faltan estudios prospectivos que validen los resultados de la CEUS para el diagnóstico de CHC en lesiones nodulares de entre 10 y 20 mm detectadas en la US de cribado que confirmen estos resultados iniciales, ya que la subjetividad en la evaluación de la intensidad del lavado podría suponer una limitación. Aunque en casos puntuales la CEUS puede ser de, ayuda en estos momentos no hay evidencia científica suficiente que justifique su utilización rutinaria después de una TC o RM no diagnósticas. Por tanto, y en un intento de no demorar el diagnóstico, cuando el patrón vascular de la lesión no es típico, la confirmación del diagnóstico de CHC debe basarse en la biopsia. Finalmente, en el caso de nódulos menores de 1 cm, dada la baja probabilidad de que sea de naturaleza maligna[81] y la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante una ecografía cada 3-4 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, para entonces aplicar los criterios diagnósticos ya expuestos, tal como se observa en la figura 1. Estos criterios no invasivos basados en la detección del patrón vascular específico de CHC han sido validados externamente en Europa[81,126,127], Norteamérica[128] y Asia[129] y son solo aplicables en pacientes con cirrosis hepática establecida o bien en pacientes con infección por VHB de larga evolución

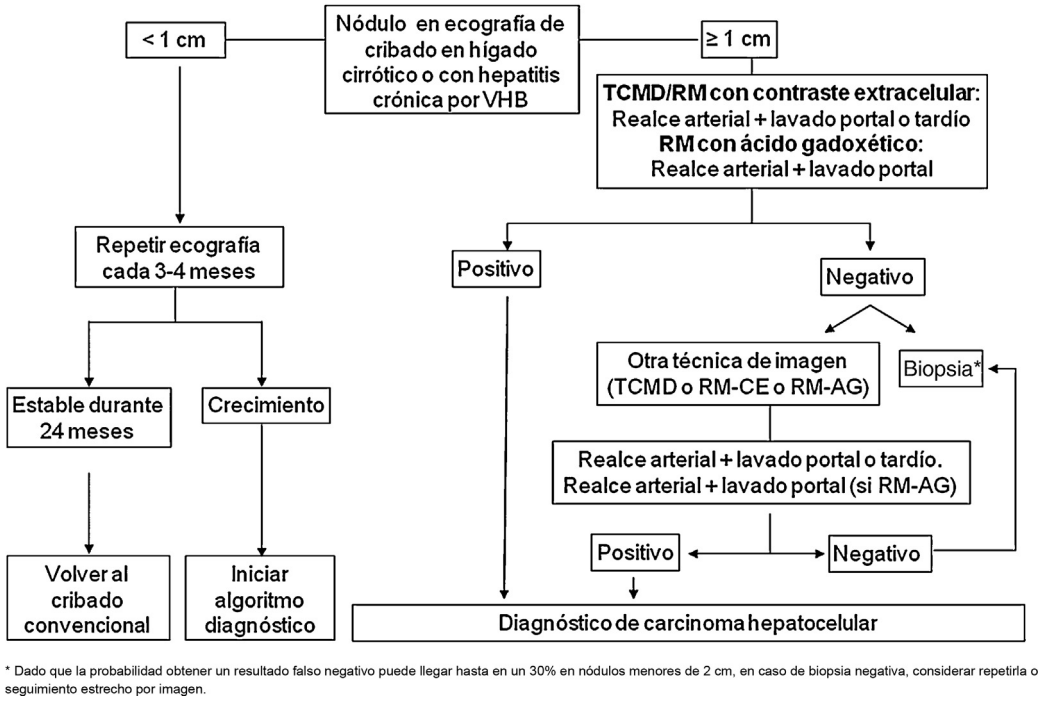

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular.
TCMD: TC multidetector, RM-CE: Resonancia magnética con contraste extraceular, RM-AG: Resonancia magnética con ácido gadoxético.
* Dado que la probabilidad obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta en un 30% en nódulos menores de 2 cm, en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.

adquirida en periodo perinatal/infancia. En el resto de los pacientes, es necesario un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico definitivo de la lesión. La detección de otros parámetros de imagen como la presencia de grasa intralesional, hipodensidad/hipointensidad de señal de la lesión en fases venosas de forma aislada, o la presencia de pseudocápsula, no aumenta significativamente el rendimiento diagnóstico[164]. El ACR propuso en el año 2011 el sistema LI-RADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*) para la lectura de las imágenes de TC y RM, con la finalidad de estandarizar la interpretación de los informes de TC y RM hepática en pacientes con hepatopatía crónica, y seguidamente establecer una recomendación clínica según el grado de sospecha de que la lesión detectada correspondiera a un CHC. La ACR ha ido actualizando el sistema LI-RADS en varias ocasiones y su última versión ha sido publicada recientemente[165,166]. LI-RADS clasifica las observaciones en seis grandes categorías: LR-1 (definitivamente benigno), LR-2 (probablemente benigno), LR-3 (probabilidad intermedia para CHC), LR-4 (probablemente CHC), LR-5 (definitivamente CHC) y LR-M (*other malignancies*: lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas diferentes de CHC). La evaluación retrospectiva de una cohorte recogida de forma prospectiva de pacientes cirróticos incluidos en un programa de cribado de CHC en los que la US había detectado un nódulo único de nueva aparición de entre 1 y 2 cm de tamaño demostró que 69% de las lesiones categorizadas como LR-3 fueron CHC y que el criterio LR-4 según la versión LI-RADS del 2014, era tan eficaz como el LR-5 para el diagnóstico de CHC, por lo que uniendo ambas categorías se conseguiría aumentar la sensibilidad sin afectar la especificidad[167].

De acuerdo a estos resultados, la última versión del sistema LI-RADS propone considerar como LR-5 cualquier nódulo de tamaño no inferior a 10 mm, que en un estudio TC o RM muestre captación arterial de tipo no anular con lavado venoso no periférico, mostrando concordancia con los criterios clásicos ya validados. También se categorizan como LR-5 aquellas lesiones hipervasculares que aun sin mostrar un lavado venoso presenten un crecimiento tumoral de más del 50% en menos de seis meses, aunque faltan análisis prospectivos del valor del aumento del tamaño tumoral como criterio inequívoco para el diagnóstico de CHC[166,168,169]. Según estos criterios, la probabilidad de CHC asciende progresivamente en las categorías LR 2-4. Según publicaciones previas[167,170] y aplicando las versiones LI-RADS de los años 2014 y 2017, el porcentaje de CHC entre las lesiones categorizadas como LR2 oscila entre el 13% y el 23%. En el caso de las lesiones LR3 oscila entre el 38% y el 69%, y en las lesiones LR4 oscila entre el 74% y el 91%, por lo que, y en espera de una validación prospectiva de la última versión del 2018 de los criterios LI-RADS, la confirmación patológica de las lesiones categorizadas como LR 2-4 debe ser recomendada para evitar demoras en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Posiblemente, la gradación del riesgo de CHC en las lesiones LR 2-4 quizás pudiera tener valor a la hora de indicar una segunda biopsia tras una primera biopsia negativa[171], si bien no hay datos disponibles para recomendar esta propuesta. La lectura sistemática de los estudios de imagen según los criterios LI-RADS puede proporcionar una homogeneización de la lectura de los diferentes hallazgos y observaciones, no obstante, el impacto clínico de la correlación de las distintas categorizaciones con la toma de decisiones no está justificada, ya que las categorizaciones LR 2-4 tienen todas ellas un riesgo no despreciable de CHC, y por tanto, seguir controles evolutivos de la lesión en lugar de indicar una biopsia, podría conllevar una demora en el diagnóstico y con ello, un peor pronóstico de los pacientes. Por otra parte, se trata de criterios no validados en estudios prospectivos que permitan conocer su precisión diagnóstica.

Las secuencias de difusión han mostrado potencial utilidad para el diagnóstico de CHC, pero hasta la fecha no existen estudios prospectivos que demuestren un claro aumento del rendimiento diagnóstico[172,173]. La tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}FDG es de bajo rendimiento para el diagnóstico del CHC, especialmente en el caso de las lesiones bien diferenciadas de pequeño tamaño, que suelen ser PET-negativas. Otros radiotrazadores como la ^{11}C-Colina, han mostrado resultados iniciales esperanzadores, pero no comparables con los de la TC o la RM[174-176].

A pesar del perfeccionamiento de las técnicas de imagen, en un número relevante de casos es preciso realizar una punción del nódulo hepático para llegar al diagnóstico de CHC. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de una biopsia en estos nódulos de pequeño tamaño no es óptimo, dado que existe una tasa de falsos negativos cercana al 30%[81]. Ello puede depender de un error de muestreo y de la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre nódulos displásicos y CHC muy iniciales mediante la escasa muestra obtenida a través de una biopsia percutánea[122]. Por tanto, ante una biopsia negativa no se puede descartar el diagnóstico de CHC y se debe valorar la necesidad de obtener una nueva biopsia[3,81,177]. Respecto a la técnica para la obtención de material para análisis anatomo-patológico, no existe ningún estudio que haya comparado adecuadamente el rendimiento de la punción-aspiración con aguja fina con la punción con aguja de corte, por lo que no se puede realizar una recomendación generalizada. La citología posee un elevado rendimiento diagnóstico, pero si se pretende analizar la disposición arquitectural, el examen de bloque celular o «mini-biopsia» puede aportar información valiosa. La utilidad de realizar una biopsia del hígado no tumoral es controvertida.

En los últimos años se han propuesto diferentes firmas diagnósticas basadas en expresión génica[178] y también tinciones inmunohistoquímicas que reflejarían esta diferente expresión a nivel proteico[179-181]. Cabe destacar el panel compuesto por *glypican 3, heat-shock protein 70* y *glutamine synthetase*; inicialmente evaluado en tumores obtenidos tras resección quirúrgica o trasplante hepático[179] y validado posteriormente en muestras obtenidas mediante biopsia percutánea[180,182]. Cuando la tinción es positiva para dos de estas proteínas se puede asegurar el diagnóstico, pero el panel inmunohistoquímico no sustituye a la evaluación experta y debería reservarse para confirmar la sospecha diagnóstica de CHC, en particular en aquellas muestras con material escaso o para patólogos con poca experiencia en la evaluación de tumores hepáticos[182]. Por último, algunos autores han alertado sobre el riesgo de diseminación local *(seeding)* tras punción de estos nódulos. Sin embargo, la incidencia de esta complicación es muy baja, inferior al 0,1%[183,184], y siempre se debe valorar el riesgo asociado a la punción con el riesgo de aplicar tratamiento en pacientes sin CHC confirmado con criterios validados[88]. Existe controversia sobre la recomendación de realizar biopsias para confirmación diagnóstica con la finalidad de obtener material histológico que permitan evaluar diferentes marcadores moleculares. Aunque es indiscutible la necesidad de obtener muestras para poder avanzar en el conocimiento de las vías moleculares asociadas al CHC, dado que las técnicas radiológicas permiten confirmar el diagnóstico de CHC en un relevante número de pacientes, la obtención sistemática de biopsias debería realizarse en el contexto de un proyecto de investigación con el consentimiento informado del paciente y la aceptación por parte de los comités éticos de cada centro[3,185].

Finalmente, el uso de AFP como herramienta diagnóstica presenta un rendimiento muy bajo[81,129,186]. Diferentes neoplasias como el colangiocarcinoma o metástasis de origen gastrointestinal pueden presentar elevaciones de AFP[84,129,187,188]. Por tanto, a pesar de encontrar unos niveles elevados de AFP de cualquier magnitud, si la masa hepática no presenta un patrón vascular específico por imagen, se debe realizar una biopsia confirmatoria.

Recomendaciones

- Los nódulos mayores o iguales a 1 cm detectados mediante ecografía en pacientes cirróticos pueden ser diagnósticos de CHC sin necesidad de obtener una confirmación histológica si presentan captación de contraste en fase arterial seguido de lavado en fases venosas en una técnica de imagen (TCMD o RM con contraste extracelular) (evidencia alta, recomendación fuerte). Cuando se utiliza RM con ácido gadoxético el lavado debe ser evaluado únicamente en la fase venosa portal (evidencia moderada, recomendación débil). Se requieren estudios para validar la utilidad de ecografía con contraste.
- Los nódulos menores de 1 cm detectados mediante ecografía de cribado deben ser seguidos mediante una ecografía cada 3-4 meses. Si tras dos años no se detecta crecimiento, se debe volver al cribado habitual cada seis meses (evidencia baja, recomendación débil).
- Si el patrón vascular de una lesión focal no es específico de CHC se debe recomendar una biopsia. Si el análisis patológico es negativo, no se puede descartar el diagnóstico de CHC. Se debe valorar la realización de una nueva biopsia diagnóstica o bien realizar seguimiento estrecho de la lesión (evidencia moderada, recomendación fuerte).
- En el caso de pacientes sin hepatopatía crónica, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesario la realización de una biopsia para obtener el diagnóstico (evidencia moderada, recomendación fuerte).
- La determinación de AFP no es útil para el diagnóstico de CHC (evidencia moderada, recomendación fuerte).

Evaluación pronóstica

Una vez obtenido el diagnóstico, es necesario realizar el estudio de extensión de la enfermedad y una valoración pronóstica. Con ello es posible informar al paciente y a los familiares sobre la expectativa de vida, elegir el tratamiento más adecuado y evaluar su respuesta. El pronóstico de los tumores sólidos depende fundamentalmente del estadio tumoral. Sin embargo, dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática, y que el grado de alteración de la función hepática determina las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del CHC, es imprescindible considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. Existen diferentes puntuaciones/clasificaciones que evalúan el grado de disfunción hepática, como la clasificación Child-Pugh[189], el sistema MELD[190] o la clasificación ALBI[191]. La clasificación ALBI fue diseñada para predecir la evolución de los pacientes con CHC e incluye la bilirrubina y albumina en su nomograma[191]. Ha sido evaluada en pacientes con diferentes estadios del tumor y tratamientos, pero actualmente su uso no forma parte de las recomendaciones de las mayoría de las guías clínicas en cuanto a tomar decisiones de tratamiento[2,3]. Finalmente, la presencia de síntomas relacionados con cáncer evaluados adecuadamente mediante escalas validadas, como la clasificación *ECOG performance status*[192] o el índice Karnofsky[193] ha mostrado un gran valor pronóstico, y al igual que el grado de reserva funcional hepática, determina la aplicabilidad de los diferentes tratamientos disponibles. Por tanto, aquellos sistemas pronósticos que tienen en cuenta una única dimensión de la enfermedad (extensión tumoral, función hepática o la presencia de síntomas asociados a cáncer) son inexactos y únicamente son útiles para detectar enfermedad terminal. En la última década han aparecido múltiples sistemas de estadificación que tienen en cuenta factores asociados a la extensión tumoral y a la función hepática[194]. Lamentablemente, la mayoría de ellos no tienen en cuenta la presencia de síntomas o evalúan la extensión tumoral de forma imprecisa. El único que vincula estadificación con tratamiento y que además ha sido validado externamente es el sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)[194]. Desde su publicación original en 1999[195], el sistema se ha ido perfeccionando hasta su última versión en 2018[194]. Es el sistema de estadificación recomendado por las sociedades científicas más relevantes, aunque cada una de ellas ha sugeridos adaptaciones sobre dicha clasificación[2,3,196,197].

El sistema BCLC incluye variables asociadas al estadio tumoral, función hepática y presencia de síntomas y establece el

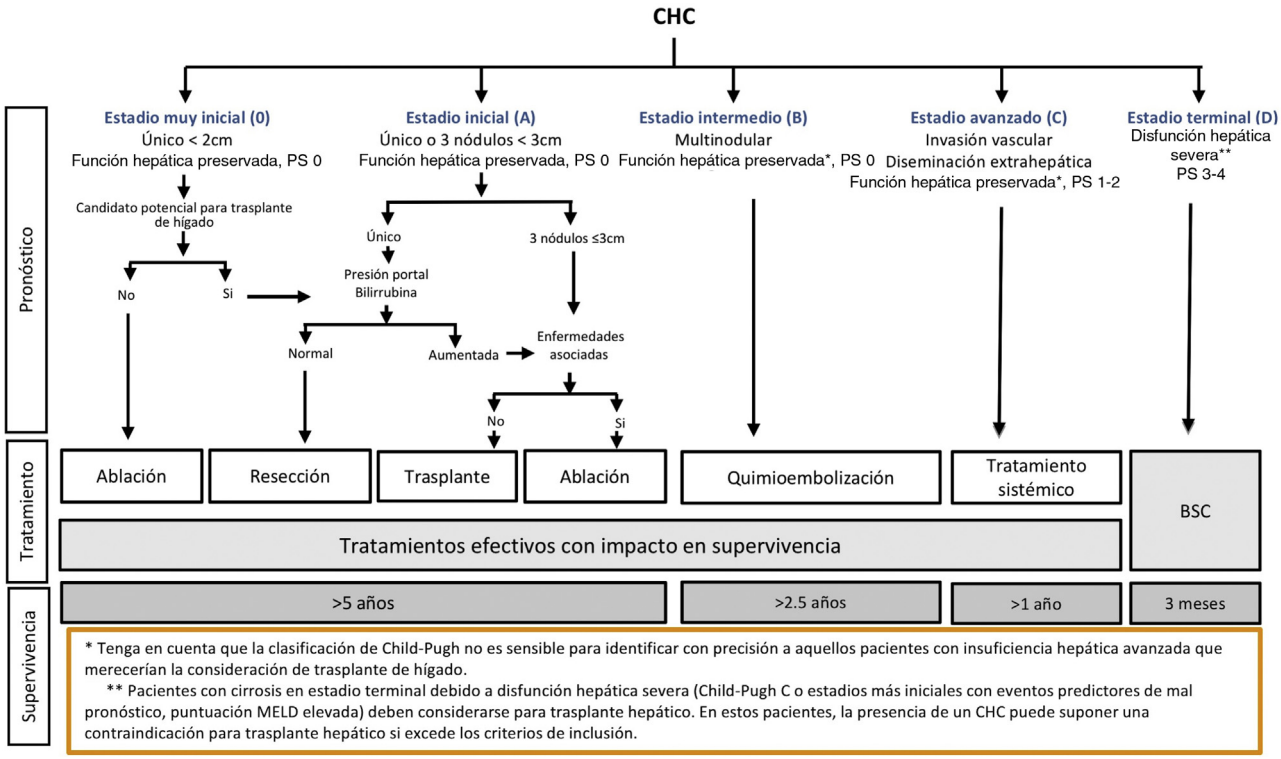

Figura 2. Sistema de estadiaje BCLC (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer). PS: Performance status; BSC: Best supportive care. Adaptado de Forner et al.[194].

pronóstico de acuerdo con cinco estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento (fig. 2). El estadio muy inicial (estadio 0) constituye un grupo con especial buen pronóstico que incluye a pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A), totalmente asintomáticos, que presentan tumores únicos menores o iguales a 2 cm sin invasión vascular ni diseminación. Este estadio muy inicial correspondería al concepto de carcinoma *in situ*[122]. En estos casos, la ablación percutánea ofrece una alta probabilidad de curación, con supervivencias similares a las obtenidas con la resección quirúrgica, pero con menor coste y morbilidad, considerándose la primera opción terapéutica, particularmente en aquellos pacientes sin opciones futuras para trasplante hepático. El estadio inicial (estadio A) incluye pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B sin cumplir criterios de trasplante hepático por función hepática) con un CHC solitario o un máximo de tres nódulos hasta de 3 cm de diámetro. Estos pacientes pueden, en general, ser tratados con intención curativa mediante resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático, con una supervivencia esperada a los cinco años entre el 50 y 75%. El estadio intermedio (estadio B) consiste en pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios anteriormente descritos, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática y estado general conservado. La supervivencia esperada sin tratamiento en este grupo de pacientes es del 49,6% (IC 95% 32-75%) a un año[198] y el único tratamiento que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia es la quimioembolización hepática (*transarterial chemoembolization, TACE*)[194]. En el año 2012, Bolondi et al. propusieron una subclasificación del estadio B en cuatro subgrupos de acuerdo con la carga tumoral, presencia de síntomas y el grado de disfunción hepática[199]. Sin embargo, esta subclasificación incluye a pacientes con disfunción hepática grave que deberían evaluarse para trasplante hepático y en los que la presencia de un CHC constituye únicamente una contraindicación en caso de que la extensión tumoral exceda los criterios para poder ofrecer esta opción. Adicionalmente, sugiere considerar como BCLC-B los pacientes con PS 1 a pesar de que en el estudio de Bolondi et al. evaluando pacientes tratados con TACE se demuestra que presentar PS1 implica una supervivencia significativamente inferior[200]. Por último, debe señalarse que de acuerdo con el modelo BCLC, los tumores únicos sin afectación de PS se deben considerar BCLC A, y muchos análisis y propuestas de reformar el modelo BCLC los incluyen equivocadamente como BCLC B. Los pacientes con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o extra-hepática o con afectación leve del estado general son catalogados como estadio avanzado (estadio C). En este grupo de pacientes la supervivencia mediana sin tratamiento es de 4-8 meses y son candidatos a tratamiento sistémico. En el contexto de los pacientes con CHC avanzado en tratamiento con sorafenib se desarrolló una clasificación complementaria a la clasificación BCLC y que se denomina BCLC al momento de la progresión[201]. Esta clasificación es aplicable a los pacientes con CHC en tratamiento sistémico que desarrollan progresión radiológica, pero mantienen el estado general y la función hepática conservada. Los pacientes se clasifican según el estadio de BCLC basal y el patrón de progresión radiológico (fig. 3)[202]. Los pacientes que comienzan tratamiento sistémico en estadio BCLC-B y desarrollan nuevas lesiones dentro del hígado se denominan BCLCp-B; aquellos que comienzan el tratamiento sistémico en estadio BCLC-C y desarrollan nuevas lesiones dentro del hígado o crecen las lesiones preexistentes independientemente de la localización se denominan BCLCp-C1 y finalmente, aquellos pacientes que desarrollan nuevas lesiones fuera del hígado, independientemente del estadio de BCLC basal se denominan BCLC-C2. Estos grupos de pacientes tienen una mediana de supervivencia post-progresión diferente entre sí y varía entre 24, 15 y 7 meses respectivamente[201].

Por último, los pacientes que presentan afectación grave del estado general y/o función hepática comprometida (cirrosis Child-Pugh C o Child-Pugh B con descompensaciones asociadas a pésimo pronóstico como por ejemplo ascitis refractaria, encefalopatía hepática crónica/recurrente o peritonitis bacteriana espontánea) y que no son candidatos a trasplante hepático corresponden al esta-

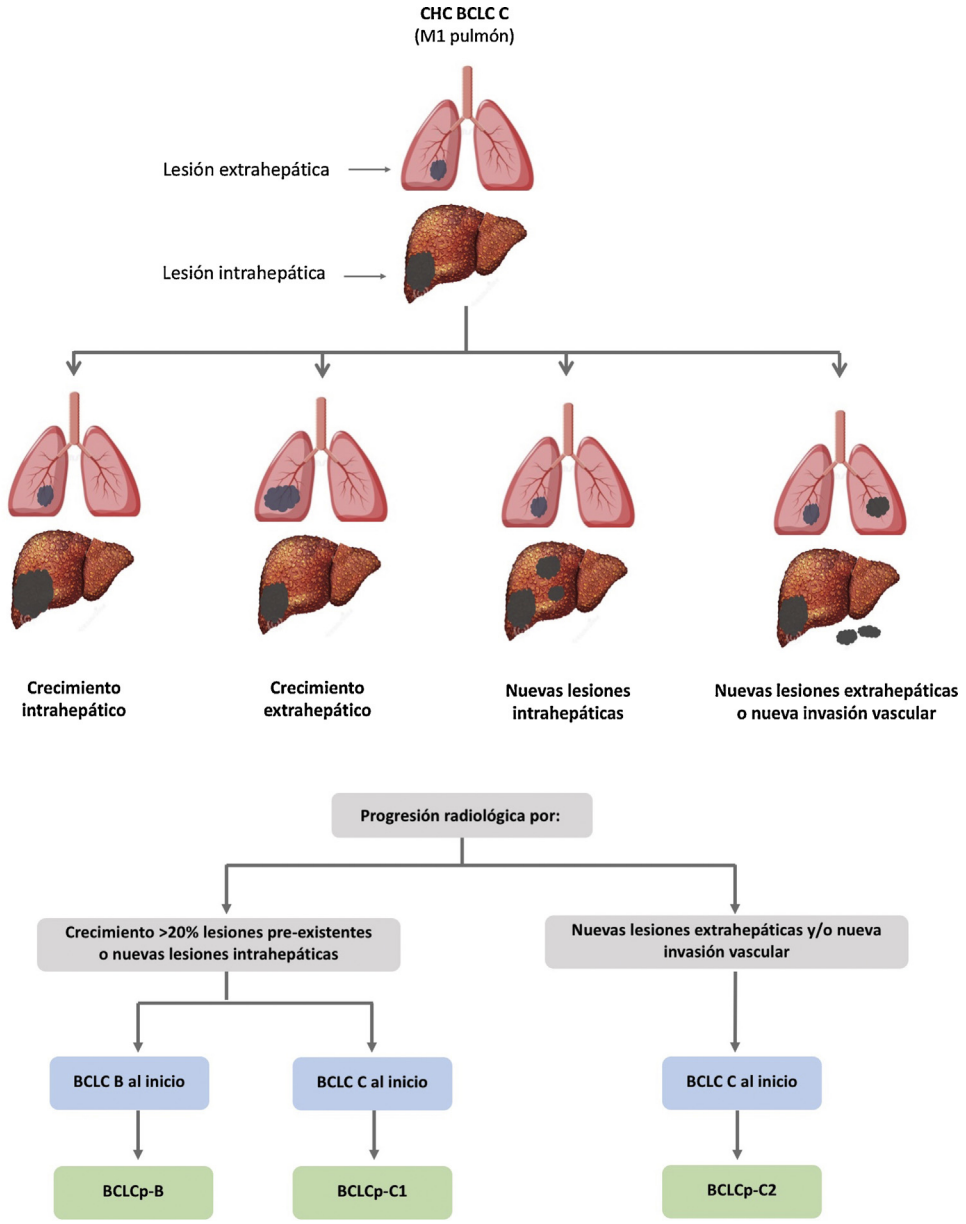

Figura 3. Valor pronóstico de los patrones de progresión. El patrón de progresión en la terapia de primera línea con sorafenib es un factor pronóstico en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). Los pacientes que desarrollan nuevas lesiones extrahepáticas tienen una menor supervivencia que aquellos con otros patrones. De acuerdo con estadio basal y el patrón de progresión, se establecen diferentes grupos pronóstico, conocidos como clasificación BCLC (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer) tras la progresión (BCLCp). BCLCp-B define la progresión radiológica debido al crecimiento de nódulos hepáticos existentes o nuevos focos intrahepáticos, pero el paciente se encuentra todavía dentro del estadio intermedio (BCLC B) a causa de la ausencia de invasión vascular o diseminación extrahepática. Los pacientes que presentan progresión radiológica y evolucionan a estadio avanzado (BCLC C) o progresan dentro de BCLC C se dividen en BCLCp-C1 (crecimiento de nódulos preexistentes o nuevos sitios intrahepáticos) y BCLCp-C2 (progresión por una nueva lesión extrahepática y/o invasión vascular).
Adaptado de Bruix et al.[201].

dio D o terminal. En ellos la mediana de supervivencia es menor de tres meses[198] y únicamente se debe indicar tratamiento sintomático.

Recomendación

- Para evaluar el pronóstico de CHC se ha de considerar no solo el estadio tumoral, sino también la función hepática y la presencia de síntomas relacionados con el tumor. El sistema BCLC tiene en cuenta estos parámetros y es el único que relaciona la predicción pronóstica con la opción terapéutica recomendada (evidencia alta; recomendación fuerte).

Tratamiento del CHC

El tratamiento del CHC presenta una complejidad especial debido al desarrollo del cáncer en el contexto de una enfermedad hepática crónica. Al mismo tiempo, la enfermedad hepática determina la necesidad de una valoración radiológica experta de los hallazgos de imagen, tanto para el diagnóstico no invasivo, como para la evaluación de la extensión o la aplicación y valoración del tratamiento loco-regional. El tratamiento quirúrgico debe contem-

plar la resección hepática (cirugía abierta o cirugía laparoscópica) y el trasplante hepático. En el tratamiento sistémico, la detección y manejo de toxicidad, especialmente la hepática, requiere un entorno sanitario que involucre los diversos especialistas que se precisan, especialmente cuando se aplican tratamientos combinados. Finalmente, cuando la hepatopatía de base se descompensa y no es posible un tratamiento oncológico específico debe existir un dispositivo asistencial para atender las necesidades de tratamiento sintomático de la descompensación hepática, con anticipación de los cuidados al final de la vida.

Estas consideraciones, junto con el hecho de que el CHC no es un tumor frecuente, llevan a recomendar que los pacientes con esta neoplasia sean atendidos en centros de referencia donde se disponga de las distintas especialidades y campos de conocimiento involucrados. Ello asegura la aplicación de medicina basada en la evidencia científica y avanzar hacia la medicina de precisión. En este sentido, las Unidades dedicadas a Cáncer Hepático deben incorporar enfermeras de práctica avanzada en oncología hepática con objeto de proporcionar la necesaria educación sanitaria y facilitar el empoderamiento de los pacientes y sus familias.

Resección hepática

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para tumores que se desarrollan sobre hígado no cirrótico, donde se pueden realizar resecciones más extensas asumiendo un riesgo bajo de morbimortalidad y una supervivencia aceptable[203-205]. En pacientes con EHGNA o con VHB, el CHC puede emerger sin una cirrosis de base. En estos pacientes la reserva funcional hepática puede ser adecuada, pero deben tenerse en cuenta la existencia de comorbilidades asociadas a estas entidades. Igual ocurre con la edad avanzada; no es una contraindicación *per se*, pero debe valorarse cuidadosamente la presencia de comorbilidades.

En nuestro medio, la mayoría de los CHC aparecen en el contexto de enfermedad hepática crónica, normalmente en fase de cirrosis. Por ello, el riesgo de morbimortalidad por fallo hepático postoperatorio al realizar resecciones hepáticas amplias es elevado y antes de indicar la cirugía, debe evaluarse cuidadosamente la función hepática y el volumen hepático remanente. La cirrosis descompensada es una contraindicación formal y el tratamiento a considerar sería el trasplante hepático una vez excluidas contraindicaciones para el mismo[3].

Los mejores candidatos a resección quirúrgica son los pacientes con tumores únicos sin invasión vascular ni diseminación extrahepática, con bilirrubina normal y sin hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) es decir, ausencia de varices gastroesofágicas o gradiente de presión en venas suprahepáticas menor o igual 10 mmHg[206,207]. La presencia de HPCS se asocia con un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y un peor pronóstico a medio plazo. De este modo, en tumores multifocales o en presencia de hipertensión portal, la resección podría ser técnicamente factible y la morbimortalidad inmediata aparentemente aceptable, sin embargo, la supervivencia a cinco años puede ser inferior al 50%, por lo que estos pacientes han de ser considerados para trasplante hepático si cumplen los criterios de selección para ello.

La observación de varices esofágicas o ascitis confirma la existencia de HPCS. La detección de esplenomegalia y un recuento plaquetario inferior a 100.000/mm^3 no identifica de forma precisa la presencia de HPCS[208]. La elastografía hepática puede identificar HPCS de modo que un valor superior a 21 kPa es altamente sugestivo de HPCS y valores inferiores a 13,6 kPa lo descartan[110]. Desafortunadamente, no hay un punto de corte inequívoco y la elastografía solo permite la correcta evaluación de HPCS en la mitad de los casos[110,209].

No existe un tamaño límite para considerar la resección quirúrgica en tumores únicos. Es conocido que el riesgo de nódulos satélites y/o invasión vascular microscópica se incrementa en paralelo al tamaño tumoral, pero tras una estadificación adecuada que descarte estas características, no se observa un mayor riesgo de recurrencia en función del tamaño. Si el examen anatomopatológico detecta invasión vascular microscópica y/o satélites, el riesgo de recidiva es mayor[210].

La resección hepática debe guiarse mediante ecografía peroperatoria y pretender una resección anatómica con margen libre de enfermedad con objeto de eliminar la satelitosis microscópica no visible mediante imagen. En tumores < 20 mm, la invasión microvascular con satelitosis es poco frecuente y el beneficio del margen no es evidente. Este beneficio puede existir en tumores de mayor tamaño, pero si ya se registra invasión vascular macroscópica o satélites preoperatoriamente, el beneficio en riesgo de recidiva o supervivencia desaparece.

En pacientes seleccionados de acuerdo a los criterios mencionados previamente e intervenidos quirúrgicamente por equipos experimentados, la mortalidad postoperatoria y las complicaciones postquirúrgicas graves debería ser inferior a 3% y 30%, respectivamente, con una tasa de transfusión inferior al 10%[3]. Sin embargo, la última versión de las guías clínicas de manejo de CHC de la EASL proponen ampliar estos criterios y la evaluación prospectiva de los criterios propuestos, así como definir el riesgo preoperatorio de dicha expansión[3].

El riesgo de recidiva se halla en relación con algunos hallazgos anatomopatológicos, como son el grado de diferenciación tumoral, la presencia de satelitosis, multifocalidad o la presencia de invasión vascular microscópica[210]. Debido al alto riesgo de recurrencia y el riesgo de que la recurrencia exceda los criterios de indicación de trasplante, se ha propuesto incluir en lista de trasplante hepático aquellos pacientes que presentan hallazgos anatomopatológicos de mal pronóstico (indicación *ab initio*) antes de la recidiva tumoral, tras esperar un periodo de observación de seis meses, que permita discriminar CHC más agresivos con alto riesgo de recidiva también post-trasplante[211].

Los avances en cirugía laparoscópica y robótica permiten tratamientos quirúrgicos menos invasivos y proporcionan resultados comparables en términos de recidiva y supervivencia, pero con menor morbilidad peri-operatoria y estancias hospitalarias más cortas[212,213]. Determinadas localizaciones (segmentos posterosuperiores), representan mayor dificultad y la cirugía abierta continúa siendo utilizada. El abordaje mínimamente invasivo está desempeñando un papel importante en cuanto a la posibilidad de expansión de los criterios quirúrgicos más allá del teórico «candidato ideal» descrito previamente. Esta posibilidad debería evaluarse prospectivamente en centros especializados.

Tratamiento adyuvante o neoadyuvante

La recurrencia tumoral complica el 70% de los casos a los cinco años tras la resección quirúrgica, como reflejo de metástasis intrahepáticas (recurrencias llamadas «verdaderas diseminaciones») o por desarrollo de CHC *de novo*. No existe una definición clara de ambas entidades con base en datos clínicos o temporales. No se dispone de ninguna estrategia terapéutica que haya demostrado eficacia en reducir el riesgo de recidiva. Se espera que el tratamiento del virus de la hepatitis C pueda disminuir el riesgo de CHC *de novo*, pero hasta la fecha no se ha podido confirmar tras los primeros cinco años de seguimiento, ya que los trabajos publicados tienen medianas de seguimiento de aproximadamente 3-4 años[9,10].

Un ensayo clínico en Asia expuso la eficacia de la inmunoterapia adoptiva en reducir la recurrencia y aumentar la supervivencia temprana (a dos años) tras tratamiento curativo[214], lo que sugiere que los inhibidores de *check-point* como CTLA4, PD-1 o PDL1 podrían

tener un rol en esta indicación. En un segundo estudio publicado por el mismo grupo se describió el seguimiento de estos pacientes a cinco años y los autores concluyen que tanto el riesgo de recidiva como el de muerte fueron menores en el grupo de inmunoterapia en comparación con el grupo control (HR de supervivencia 0,33; IC 95% 0,15-0,76; p = 0,006)[215]. Esto apoya el potencial de la inmunoterapia en disminuir el riesgo de recidiva y actualmente están en curso ensayos clínicos para establecer su eficacia.

Recomendaciones

- La resección quirúrgica se recomienda en pacientes con CHC único sobre hígado no cirrótico o sobre hígado cirrótico con función hepática preservada, bilirrubina normal y gradiente de presión venosa hepática menor o igual a 10 mmHg. Por encima de estos límites, la supervivencia es significativamente inferior (evidencia alta, recomendación fuerte).
- En centros de referencia, la resección hepática debería considerarse con abordajes mínimamente invasivos, siguiendo las pautas de la resección hepática abierta (evidencia moderada; recomendación débil).
- En la actualidad ningún tratamiento adyuvante ha demostrado eficacia en la prevención de recurrencias tras la cirugía en CHC (evidencia alta, recomendación fuerte). Se recomienda la evaluación de nuevos tratamientos en el marco de ensayos clínicos.

Trasplante hepático

Aunque conceptualmente el trasplante es el tratamiento oncológico de elección en pacientes con CHC, su aplicabilidad está limitada por el riesgo de recurrencia postrasplante (habitualmente diseminada, con pocas alternativas terapéuticas y elevada mortalidad)[216] y por su potencial impacto en las listas de espera, donde un aumento excesivo de candidatos con CHC (muchas veces con función hepática preservada y, por tanto, con otras opciones de tratamiento) podría limitar el acceso al trasplante de los pacientes con insuficiencia hepatocelular o sin otra alternativa terapéutica.

Los criterios de Milán (un nódulo menor o igual a 5 cm o hasta 3 nódulos menor o igual a 3 cm, en ausencia de invasión macrovascular o enfermedad extrahepática) están ampliamente validados para seleccionar candidatos a recibir un trasplante hepático[217]. Sin embargo, algunos autores consideran que son criterios demasiado restrictivos ya que excluyen a pacientes que podrían beneficiarse del trasplante. Por otro lado, los criterios de Milán consideran solo factores morfológicos que, a su vez, dependen de la fiabilidad de las exploraciones radiológicas[218], sin tener en cuenta otras variables relacionadas con el comportamiento biológico del tumor. Diversos estudios han demostrado que con «criterios expandidos» algo menos restrictivos se pueden obtener resultados similares a los obtenidos con criterios de Milán en cuanto a supervivencia postrasplante, aunque asociada a un incremento de la tasa de recurrencia.

Estos «criterios expandidos» excluyen los casos con invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática y, además de ampliar los límites morfológicos (mayor tamaño y/o número de lesiones), muchos programas proponen el uso de los niveles de AFP y/o la respuesta a tratamiento neoadyuvante (*downstaging*) *como* marcadores de comportamiento biológico favorable a incluir en los criterios de selección[219,220]. La tabla 1 resume las propuestas de expansión con mayor aceptación.

La AFP elevada (o su incremento progresivo) es un predictor de invasión microvascular y de pobre diferenciación tumoral. Aunque no existe un valor de corte definido, el riesgo aumenta de manera clara a partir de 100 ng/mL, muchos centros establecen niveles de 400-500 ng/mL como contraindicación (al menos relativa) y es comúnmente aceptado que valores > 1000 ng/mL se asocian con un riesgo prohibitivo de recurrencia postrasplante[221-223].

La respuesta al tratamiento neoadyuvante (*downstaging*) se considera otro marcador surrogado del perfil biológico tumoral favorable[219,220]. La regresión estable (habitualmente se considera seis meses) a los límites de Milán tras tratamiento locorregional en pacientes que previamente los excedían parece identificar un subgrupo de candidatos con resultados de supervivencia y recurrencia comparables a los criterios convencionales.

Existen distintos criterios compuestos que incluyen tamaño/número, volumen, AFP y/o respuesta a tratamientos locorregionales[222] o incluso datos histológicos obtenidos por biopsia[224]. No obstante, los estudios que proponen la expansión de criterios y/o aplicación de *downstaging* adolecen frecuentemente de diversos defectos metodológicos: diseño retrospectivo vs. prospectivo, tamaño muestral inadecuado, cohortes «expandidas» poco representativas, tiempos en lista de espera variables, utilización de criterios expandidos radiológicos vs. histológicos, ausencia de definición de criterios empleados para estadificación tumoral o simple uso de informes no validados, periodos de observación y de seguimiento insuficientes. Por todo ello, actualmente no es factible una recomendación en este sentido.

Con todas las limitaciones anteriormente expuestas, una expansión moderada de los criterios de Milán podría ser adecuada siempre y cuando se mantenga un acceso al trasplante equitativo con respecto a pacientes con indicaciones diferentes al CHC. En la situación actual caracterizada por un descenso progresivo del número de pacientes en lista de espera de trasplante en nuestro país, la SETH ha elaborado un documento de consenso para expandir indicaciones de trasplante, incluido el CHC[225]. En dicho documento se recomienda la adopción de los criterios expandidos *up to seven* ya que son los que cuentan con un soporte científico más sólido (la suma del número de nódulos y del tamaño del nódulo mayor en cm menor o igual a 7)[226,227], siempre y cuando exista un contexto de biología tumoral favorable (estimado por el nivel de AFP sérica y por la respuesta a tratamiento ablativo locorregional).

A la hora de llevar esta recomendación a la práctica debe tenerse en cuenta que existe una heterogeneidad epidemiológica entre diferentes comunidades autónomas, así como variables tasas de donación y composición de las listas de espera. Por tanto, la aplicación de las recomendaciones de la SETH a nivel regional requerirá de un análisis específico y un esfuerzo de planificación estratégica. Por otra parte, será indispensable monitorizar prospectivamente el impacto de la ampliación de criterios sobre la composición de las listas de espera para implementar las acciones correctivas necesarias en el futuro de modo que se preserven los principios éticos de utilidad, equidad y justicia del trasplante. Con respecto al *downstaging*, la SETH no ha emitido recomendaciones. Dada la heterogeneidad de la evidencia científica en este campo, parece una fuente de expansión de criterios subóptima y debería primar la cautela. En cualquier caso, la estrategia ideal sigue siendo aumentar la disponibilidad de órganos mediante donación en asistolia y/o donante vivo.

Recomendaciones

- El trasplante hepático se recomienda como primera elección para pacientes con CHC dentro de los criterios de Milán no susceptibles de resección hepática (evidencia alta, recomendación fuerte). Los criterios de Milán son el marco de referencia para trasplante hepático por CHC y el comparador de cualquier otra alternativa (evidencia alta, recomendación moderada).
- Los pacientes que excedan discretamente los criterios convencionales se podrían considerar para trasplante hepático si dicha expansión no limita significativamente el acceso a trasplante al resto de pacientes e indicaciones. Criterios como el *up to seven* se consideran como referencia para expandir los criterios de trasplante en CHC, sobre todo en pacientes con AFP sérica baja y

Tabla 1
Criterios expandidos de trasplante hepático

Autor y año	N° pacientes	Criterios	Definición criterios	Resultado tras el trasplante	Comparación con criterios de Milán (MC)
Criterios expandidos basado en datos morfológicos					
Yao et al. 2001 «*UCSF criteria*»	70	- Lesión única ≤ 6,5 cm -2-3 lesiones ≤ 4,5 cm y: -Diámetro tumoral total ≤ 8 cm	Explante	Supervivencia a 5 años(n = 60) 75,2%	No
Yao et al. 2007 *Validación «UCSF Criteria»*	168			Supervivencia libre de recurrencia (RFS) a 5 años: 80,7%	No
Herrero et al. 2001	47	- Lesión única ≤ 6 cm - 2-3 lesiones ≤ 5 cm	Radiología	Supervivencia a 5 años(n = 47) 79%	No
Roayaie et al. 2002	43	Cualquier número de lesiones ≥ 5 cm que responden a TACE *Con administración intra y postoperatoria de doxorrubicina sistémica	Radiología	Supervivencia a 5 años(n = 43) 44%	No
Kneteman et al. 2004	40	- Lesión única ≤ 7,5 cm -Múltiple lesiones ≤ 5 cm *Con un protocolo de inmunosupresión basado en inhibidores mTOR	Radiología	Supervivencia a 4 años (n = 21) 82,9% RFS a 4 años (n = 21) 76,8%	En 19 pacientes dentro de MC: - Supervivencia 4 años 87,4% (vs. Criterio expandido p = 0,5) - RFS a 4 años 81,1% (vs. Criterio expandido p = 0,48)
Onaca et al. 2007	1206	- Lesión única ≤ 6 cm -2-4 lesiones ≤ 5 cm	Explante	RFS a 5 años: 1 lesión ≤ 6 cm (n = 483): 63,9% 2-4 lesiones ≤ 3 cm (n = 177): 54,5% 2-4 lesiones >3 y ≤ 5 cm (n = 106): 64,6%	En 628 pacientes dentro de MC: - RFS a 5 años 61,8% (vs. Criterio expandido p = 0,335)
Silva et al. 2008	257	-1-3 lesiones ≤ 5 cm - Diámetro tumoral total ≤ 10 cm	Radiología	Supervivencia a 5 años (n = 211) 72% Recurrencia a 5 años: 11%	En 231 pacientes dentro de MC: - Supervivencia a 5 años 68% - Recurrencia 5 años: 14%
Mazzaferro et al. 2009 «*Up-to-seven Metroticket Criteria*»	1556	- Suma del tamaño de la lesión principal [en cm] y el número de nódulos ≤ 7 - Ausencia de invasión microvascular	Explante	(n = 283) Supervivencia a 5 años71,2% Recurrencia a 5 años 9,1%	En 361 pacientes dentro de MC: - Supervivencia a 5 años: 76,1% - RFS 5 años: 3,3%
DuBay et al. 2011 «*Toronto Criteria*»	294	Cualquier tamaño y número de nódulos: - No síntomas asociados a cáncer - No enfermedad extrahepática ni invasión vascular - No tumores mal diferenciados	Radiología	Supervivencia a 5 años (n = 105) 70% RFS a 5 años: 66%	En 189 pacientes dentro de MC: - Supervivencia a 5 años: 72% (vs. criterio expandido p = 0,568) - RFS a 5 años: 70% (vs. criterio expandido p = 0,25)
Sapisochin et al. 2016 *Validación «Toronto criteria»*	210			(n = 86) Supervivencia a 5 años: 68% RFS a 5 años: 25,6%	En 124 pacientes dentro de MC: - Supervivencia a 5 años: 78% (vs. criterio expandido p = 0,3) - RFS 5 años: 16,1% (vs. criterio expandido p = 0,09)
Criterios expandidos basado en datos morfológicos y biológicos					
Toso et al. 2009	6478	Volumen tumoral total ≤ 115 cm^3 y AFP ≤ 400 ng/mL	Radiología y test en sangre		
Toso et al. 2015 *Validación*	166				en 134 pacientes dentro de MC: - Supervivencia 4 años: 78,7% (vs. criterio expandido p = 0,932) - RFS a 4 años: 77,9% Más allá de MC pero dentro criterio expandido: - Supervivencia 4 años (n = 32): 74,6% - RFS 4 años: 68%

Tabla 1 (*continuación*)

Autor y año	N° pacientes	Criterios	Definición criterios	Resultado tras el trasplante	Comparación con criterios de Milán (MC)
Decaens et al. 2011	TC 373 VC 140	Número de nódulos 1 = 0 puntos; 2 o 3 = 1 punto; > 3 = 2 puntos Diámetro mayor (cm) ≤ 2 = 0 puntos; 2-3 = 1 punto; 3-5 = 2 puntos; ≥ 5 = 5 puntos Diferenciación tumoral Bien = 0 puntos; Moderado = 1 punto; Pobre = 3 puntos	Explante	Punto de corte: score ≤ 4: RFS a 5 años: 60,2% (n = 253 TC) 2,8% (n = 116 VC) Recurrencia a 5 años: 20,8% (n = 253 TC) 5,3% (n = 116 VC)	- En la TC, 33 pacientes con clasificación discordante de acuerdo con MC o nuevo score. En 22 casos, MC falló en predecir supervivencia, y en 11 casos, el score nuevo falló en predecir supervivencia. - En la VC, pacientes con clasificación discordante de acuerdo con MC o nuevo score. En 16 casos, MC falló en predecir supervivencia, y en 2 casos, el score nuevo falló en predecir supervivencia
Lai et al. 2012	158	Diámetro tumoral total ≤ 8 cm y AFP ≤ 400 ng/mL	Radiología y test en sangre	RFS a 5 años (n = 143) 74,4% Recurrencia a 5 años 4,9%	MC mostró RFS 5 años similar (74,4% vs. 72,9%, respectivamente), pero el nuevo criterio fue más eficaz que MC en estratificar la cohorte (p = 0,001).
Duvoux et al. 2012 *«AFP model»*	TC 537 VC 435	Diámetro mayor (cm) ≤ 3 = 0 puntos; 3-6 = 1 punto; > 6 cm = 4 puntos Número de nódulos 1-3 = 0 puntos; ≥ 4 = 2 puntos AFP (ng/mL) < 100 = 0 puntos; 100-1,000 = 2 puntos; > 1,000 = 3 puntos	Radiología y test en sangre	Si score ≤ 2 5-años survival En TC (n = 401) 69,9% / En VC (n = 390) 67,8% Recurrencia a 5 años En TC (n = 401) 13,4% / En VC (n = 390) 8,8%	Para comparar la capacidad de predicción del modelo AFP con MC, se realizó un análisis de mejora de reclasificación neta e indicó que la predicción de recurrencia mejoró significativamente con el modelo AFP, en comparación con MC (p < 0,001 y p = 0,055 en la TC y la VC, respectivamente)
Notarpaolo et al. 2016 *Validación «AFP model»*	574			Si score ≤ 2 (n = 512) Supervivencia a 5 años71,7% Recurrencia a 5 años 13,2%	En pacientes dentro de MC (n = 431): -Supervivencia 5 años: 73,5% -RFS 5 años: 13,6%
Pinero et al. 2016 *Validación «AFP model»*	327			Si score ≤ 2 (n = 257) Supervivencia a 5 años 66,1% Recurrencia a 5 años 10,1%	En pacientes dentro de MC (n = 269): -Supervivencia 5 años: 63,6% -Recurrencia 5 años: 11,5%
Grat et al. 2014	121	-UCSF criteria -Up-to-seven criteria y -AFP ≤100 ng/mL	Radiología y test en sangre	RFS a 5 años (n = 107) 100%	No
Mazzaferro et al. 2018 *«Metroticket 2.0 Criteria»*	TC 1018 VC 341	- AFP < 200 ng/mL y suma de número y tamaño tumores < 7 cm - AFP 200-400 ng/mL y suma de número y tamaño tumores ≤ 5 cm - AFP 400-1,000 ng/mL suma de número y tamaño tumores ≤ 4 cm	Radiología y test en sangre	Supervivencia a 5 años En TC (n = 830) 79,7% / En VC (n = 225) 80,8% RFS a 5 años En TC (n = 830) 89,6% / En VC (n = 225) 86,4%	«Metroticket 2.0 criteria» superaron los criterios de Milán, UCSF, *up to seven* (p < 0,001) y AFP model (p = 0,044) para predecir qué pacientes sobrevivirán durante 5 años después del trasplante (estadísticas C de Harrell y Wolbers)

* Todos los estudios son observacionales. Las referencias completas a los estudios de la tabla se encuentran en el material complementario.

AFP, alfa-fetoprotein; MC, Milan Criteria; RFS, supervivencia libre de recurrencia; TACE, transarterial chemoembolitzation; TC, training cohort; VC, validation cohort; UCSF, University of California, San Francisco criteria.

respuesta favorable a tratamientos locorregionales. Esta estrategia se debe desarrollar en el contexto de protocolos prospectivos bien definidos (evidencia moderada, recomendación débil).

- Los «criterios compuestos» que además del tamaño/número de nódulos informen sobre la biología tumoral (AFP es el marcador más evaluado hasta la fecha) e incluyan el patrón evolutivo tumoral y la respuesta a tratamientos previos, podrían reemplazar en el futuro a los criterios actuales. Estos criterios deberían ser determinados *a priori* y validados prospectivamente (evidencia baja, recomendación fuerte).
- La presencia de invasión vascular macroscópica y/o metástasis extrahepáticas es contraindicación absoluta para trasplante hepático (evidencia alta, recomendación fuerte).

Tratamientos por ablación

En pacientes en estadio muy inicial, la ablación percutánea podría ofrecer resultados similares en supervivencia a la resección quirúrgica. En casos seleccionados en los que, por la situación del tumor, no es factible la ablación percutánea, ésta también puede realizarse guiada por laparoscopia.

En el momento actual, la ablación mediante radiofrecuencia (*radiofrequency ablation, RFA*) *constituye* la técnica de referencia, mientras que la inyección de alcohol *(percutaneous ethanol injection, PEI)* ha quedado reservada para indicaciones muy especiales por localización o para completar la ablación cuando existe mínima actividad residual[228]. La RFA ha demostrado mayor capacidad ablativa[229-233], y ventaja en supervivencia respecto a la PEI[233-236], especialmente en tumores mayores de 2 cm[236]. Sin embargo, presenta como inconvenientes una mayor frecuencia y severidad de efectos adversos[237-239], mayor coste y una menor aplicabilidad, ya que en tumores subcapsulares, adyacentes a la vesícula biliar, hilio hepático o corazón su uso está limitado por riesgo de complicaciones. Además, su eficacia se ve limitada en aquellos tumores en íntimo contacto con vasos sanguíneos por un fenómeno de disipación de la energía térmica que dificulta la completa ablación de la lesión.

La ablación por microondas (MW) ha demostrado una gran capacidad ablativa, y a diferencia de la RFA, su eficacia no se ve afectada por la presencia de vasos sanguíneos adyacentes al tumor[240]. No obstante, hasta la fecha, no existe ningún estudio prospectivo randomizado que haya demostrado la superioridad de esta técnica respecto a la RFA[241]. Otras técnicas de ablación tales como láser[242], crioablación[243], HIFU (*high-intensity focused ultrasound*)[244], o la electroporación irreversible[245,246] no han demostrado superioridad respecto a la RFA y presentan un mayor coste y complejidad técnica.

Los sistemas de navegación electromagnéticos guiados por TAC y la fusión de imágenes ya están disponibles permitiendo un refinamiento de la ablación percutánea. Proporcionan punciones más precisas y seguras, reducen el factor operador dependiente y permiten alcanzar localizaciones de difícil acceso. Por otro lado, identifican el nódulo problema independientemente de que éste sea o no visible en la ecografía.

Al igual que la resección quirúrgica, el principal inconveniente de la ablación percutánea es la alta recurrencia (80% a los cinco años) a pesar de obtener una respuesta completa inicial[238,247,248]. Los ensayos clínicos realizados con el fin de prevenir la recidiva fueron negativos y actualmente están en marcha ensayos clínicos con inmunoterapia.

La ablación percutánea en tumores únicos $\leq$ 2 cm ofrece unas tasas de necrosis completa superiores al 95% y su eficacia ha sido comparada con la obtenida con la resección quirúrgica[247,249-255], con resultados contradictorios. Lamentablemente, estos trabajos presentan problemas metodológicos, particularmente en la asignación de tratamiento y sesgos de selección, que invalidan sus resultados. Estudios de coste-eficacia explorando cuál de estas dos opciones es más coste-eficaz concluyen que la RFA puede ofrecer una supervivencia similar a la resección pero con menor coste[256,257]. Por tanto, la ablación percutánea puede constituir el tratamiento de primera elección en pacientes con CHC en estadio muy inicial.

Recomendaciones

- La ablación tumoral es un tratamiento eficaz en aquellos pacientes con CHC inicial no candidatos a resección quirúrgica o como tratamiento durante el tiempo de espera del trasplante hepático (evidencia alta, recomendación fuerte).
- La inyección de etanol y la radiofrecuencia poseen una eficacia similar en tumores menores de 2 cm. La radiofrecuencia es el tratamiento ablativo de referencia (evidencia alta, recomendación fuerte).
- En tumores menores de 2 cm, la radiofrecuencia presenta una eficacia terapéutica similar a la resección quirúrgica (evidencia moderada, recomendación fuerte).

Quimioembolización (TACE) y otros tratamientos loco-regionales

La TACE es el tratamiento de elección en los pacientes con CHC intermedio (estadio B de la clasificación BCLC). Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, y supraselectiva de arterias nutricias tumorales, y en la inyección de un agente quimioterápico juntamente con la oclusión del flujo arterial mediante una sustancia embolizante[258]. La TACE se halla indicada en pacientes con hepatopatía compensada con tumores multifocales sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Se considera contraindicada en pacientes con descompensación de la cirrosis y/o afectación multicéntrica de ambos lóbulos hepáticos que impidan una intervención selectiva, ausencia de flujo portal (trombosis o flujo hepatofugal), fístula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilio-entérica o *stent* biliar y un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min. En estos casos existe un alto riesgo de descompensación de la hepatopatía y aunque pueda conseguirse una respuesta tumoral objetiva, el beneficio en supervivencia es marginal[259]. El efecto adverso más frecuente de la TACE es el síndrome postembolización, mientras que la insuficiencia hepática, abscesos, colecistitis isquémica o incluso muerte afectan a menos del 1% de los pacientes. La fiebre es un marcador de necrosis tumoral y la antibioticoterapia profiláctica no evita el riesgo de infección[260].

La TACE ha demostrado de forma robusta beneficio en términos de supervivencia[261-263]. Su técnica ha evolucionado en los últimos años y aún existen muchos aspectos a investigar[264,265]. La modalidad de tratamiento que demostró un beneficio en la supervivencia consiste en la administración de un agente quimioterápico juntamente con lipiodol como vehículo transportador, seguida de la oclusión vascular con partículas de espongostan. Esta modalidad de tratamiento se conoce como TACE convencional. En los últimos años se ha evaluado la seguridad y eficacia del uso de microesferas sintéticas cargadas con adriamicina (conocido como DEB [*drug-eluting bead*]-TACE). Las partículas cargadas consiguen una oclusión vascular simultáneamente con una liberación lenta del agente quimioterápico a nivel intratumoral. Esto permite menor paso del agente quimioterápico a la circulación sistémica, y con ello disminuye la potencial toxicidad de la quimioterapia una vez inyectadas las partículas[266].

Además, es posible elegir el calibre de las microesferas en función del vaso a embolizar e incrementan la homogeneidad de la embolización resultante. La respuesta al tratamiento evaluada mediante la magnitud de la necrosis tumoral obtenida y la supervivencia de los pacientes no se incrementa con el uso de las esferas

cargadas, pero se disminuye la toxicidad sistémica y se mejora la tolerancia al procedimiento[200,267].

La TACE se puede repetir a intervalos regulares o en función de la respuesta tumoral, pero debe interrumpirse en caso de progresión intratable[201,202]. Esta situación se define como aquella progresión asociada a algún perfil que determine una contraindicación para el procedimiento como puede ser descompensación de la hepatopatía, invasión vascular, o diseminación extrahepática. En los últimos años se han publicado múltiples *scores* para guiar la decisión de retratar[268-270]. Sin embargo, su aplicabilidad es controvertida y estos *scores* muy posiblemente identifican pacientes que no deberían haberse tratado con TACE desde el inicio (mayoritariamente por incluir pacientes con reserva funcional limitada). Por otra parte, realizar sesiones de TACE de forma repetida, especialmente en tratamientos extensos, puede impactar de forma significativa en la reserva funcional hepática, restando oportunidad a los pacientes a acceder a los diferentes escalones terapéuticos posibles dentro del tratamiento sistémico actual. Por ello, la decisión de repetir la TACE se debería realizar siguiendo el concepto de progresión intratable[259,264,271].

La asociación de TACE con agentes moleculares como sorafenib o brivanib no ha demostrado de forma concluyente una mejoría en tasa de respuestas, tiempo hasta progresión tumoral o supervivencia[272,273], por lo que su uso no está recomendado. En la actualidad existen estudios en marcha evaluando la combinación con inmunoterapia, sin resultados reportados hasta la fecha. La combinación con ablación se sugiere como una estrategia para optimizar resultados en términos de necrosis local y supervivencia desde hace varios años, pero no se han publicado estudios adecuados que demuestren su beneficio en supervivencia[274].

La radioembolización transarterial *(transarterial radioembolization*, TARE, también conocida como *selective internal radiation therapy, SIRT)* mediante esferas de Ytrio-90 ha sido evaluada en múltiples estudios de cohorte prospectivos, incluyendo pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Se han demostrado resultados positivos en términos de respuesta radiológica, buena tolerancia clínica al tratamiento junto con una supervivencia aparentemente comparable a la que se obtiene en pacientes tratados mediante TARE o con sorafenib[275-280]. Estos datos han proporcionado la base racional para ensayos clínicos aleatorizados en fase tres comparando la TARE asociada o no con sorafenib versus sorafenib. En el momento actual disponemos de los resultados de tres ensayos clínicos fase tres. En dos de ellos (SARAH[281] y SIRveNIB[282]), pacientes afectos de CHC avanzado fueron aleatorizados a recibir TARE vs. sorafenib y el objetivo principal fue demostrar beneficio en supervivencia de la TARE. Ambos estudios estuvieron limitados por una aplicabilidad de la TARE de acuerdo a intención de tratamiento del 72-77%, y aunque la TARE ofreció mayor tasa de respuestas objetivas y un aparente mejor perfil de seguridad, esto no se tradujo en mejoría en la supervivencia, y por tanto, ambos estudios fueron negativos[281,282]. El estudio SORAMIC evaluó si la combinación de TARE con sorafenib ofrecía mejor supervivencia que sorafenib en pacientes con CHC avanzado[283]. Aunque la asociación de TARE con sorafenib no se acompañó de mayor toxicidad, el estudio resultó negativo. Se debe explorar el beneficio de una mejor dosificación de la irradiación e investigar subgrupos de pacientes en los que el efecto terapéutico se traduzca en un beneficio de la supervivencia.

Por tanto, en el momento actual no existe evidencia científica para recomendar esta opción terapéutica en pacientes con CHC avanzado y se halla pendiente la finalización de un último ensayo que evalúa la combinación de TARE con sorafenib comparado con sorafenib (STOP-HCC trial, NCT01556490). La eficacia de la TARE en otros escenarios como el CHC en estadio intermedio comparado con la TACE[284], como tratamiento puente durante la lista de espera para trasplante[285], o como herramienta para rescatar pacientes para resección quirúrgica[286], se basa en estudios de cohortes[284] o ensayos clínicos[287-289] incluyendo un número limitado de casos, lo que impide realizar alguna recomendación. Por último, existen cada vez más evidencias de que la eficacia de la TARE depende directamente de la dosis de radiación liberada al tumor medida por dosimetría[290]. Por tanto, los futuros estudios que se lleven a cabo para evaluar la utilidad de la TARE deberían realizarse en centros con experiencia, con una selección apropiada de los pacientes y con una técnica adecuada.

Tanto las nuevas técnicas de radioterapia como la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la radioterapia estereotáxica guiada por imagen (SBRT) o la radioterapia con bomba de protones permiten administrar dosis elevadas de radiación sobre la lesión tumoral sin dañar el tejido circundante. Estos tratamientos se utilizan actualmente para el tratamiento de metástasis. Los resultados reportados en CHC son prometedores, pero es necesario confirmar su eficacia en series más amplias y en estudios aleatorizados[291].

Recomendaciones

- La TACE es el tratamiento de elección en pacientes asintomáticos, con función hepática conservada, que presentan un CHC multinodular sin invasión vascular ni extrahepática (evidencia alta, recomendación fuerte).
- La TARE presenta eficacia en términos de respuesta radiológica y adecuado perfil de seguridad, pero no ha sido capaz de demostrar un incremento significativo en términos de supervivencia en el CHC avanzado (evidencia alta, recomendación fuerte). Se recomienda su evaluación en el contexto de ensayos clínicos (recomendación fuerte).
- No existe evidencia suficiente para recomendar radioterapia externa (evidencia baja, recomendación débil). Su potencial utilidad debe evaluarse en el contexto de estudios clínicos.

Tratamiento sistémico

Desde la publicación de las guías de manejo del CHC en el año 2016[1], se ha demostrado el beneficio en términos supervivencia de nuevos tratamientos sistémicos, tanto en primera (lenvatinib y la combinación de atezolizumab y bevacizumab)[292,293], como en segunda línea (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab)[294-296] y estos fármacos han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la *Food and Drug Administration (FDA)*. Asimismo, la inmunoterapia fue evaluada tanto en primera línea (nivolumab[297] y la combinación atezolizumab y bevacizumab vs. sorafenib[293]) como en segunda línea (nivolumab en fase II[298] y pembrolizumab vs. placebo[299]). En este sentido, nivolumab y pembrolizumab recibieron una aprobación condicional por FDA en segunda línea con base en resultados del estudio fase I/II CheckMate 040[298] y el ensayo fase II KEYNOTE-224[300], respectivamente. Sin embargo, el estudio CheckMate 459[297] que comparó nivolumab con sorafenib en primera línea fue negativo y el estudio que comparó pembrolizumab con placebo en segunda línea tampoco demostró beneficios en términos de supervivencia, de acuerdo con las premisas fijadas por los ensayos clínicos[299].

El único ensayo clínico que se realizó hasta la fecha en pacientes con CHC y leve disfunción hepática (Child-Pugh B7-8), evaluó el perfil de seguridad de nivolumab en segunda línea[301]. En esta población, el perfil de seguridad fue similar a la reportada en pacientes con CHC candidatos a segunda línea, pero con función hepática conservada (Child-Pugh-A). Sin embargo, tal como se mencionó previamente, se desconoce hasta la fecha cuál es el impacto de nivolumab en términos de supervivencia en segunda línea.

Tabla 2
Descripción de ensayos clínicos que demostraron beneficio en la supervivencia de pacientes candidatos a primera línea

	SHARP[311]		Asia-Pacífico[312]		REFLECT[292]		IMbrave150 trial[293]	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo	Lenvatinib	Sorafenib	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib
Criterios exclusión Diferente a estudio SHARP	NA		NA		Invasión porta principal Infiltración de > 50% hígado > 2 medicamentos anti-HTA		ND	
Características basales y evolución durante el tratamiento recibido durante el Ensayo Clínico								
Child-Pugh A (%)	95	98	97,3	97,4	99	99	99	100
PS 0 (%)	54	54	25,3	27,6	64	63	ND*	
Invasión vascular (%)	36	41	36	34,2	23	19	38	43
Metástasis (%)	53	50	68,3	68,4	61	62	63	56
BCLC-C (%)	82	83	95,3	96,1	NR	82	81	
Hepatitis B (%)	19	18	70,7	77,6	53	48	49	46
Hepatitis C (%)	29	27	10,7	3,9	19	26	21	22
Alcohol (%)	26	26	NR	8	4	NR		
NAFLD (%)	NR		NR					
Mediana de tiempo en tratamiento (meses)	5,3	4,3	NR	5,7	3,7	A 7,4; Bev 6,9	2,8	
Discontinuación por EA-relacionados al tratamiento (%)	11	5	19,5	13,3	9	7	7	10
Mediana de tiempo a progresión (RECIST)	5,5	2,8	2,8	1,4	7,4	3,7		
							ND	
HR (IC 95%)	0,58; 0,45 - 0,74; p < 0,001	0,57;0,42–0,79; p = 0 0005	0,61; 0 51–0 72;< 0 0001					
Mediana de tiempo a progresión (mRECIST)	NA	NA	7,4	3,7				
HR (IC 95%)			0,60; 0 51–0 71; p < 0 0001					
Mediana supervivencia libre de progresión (RECIST)	NR	NR	7,3	3,6	6,8	4,3		
HR (IC 95%)			0,65; 0 56–0 77; p < 0 0001	0,59;0,47, 0,76; p < 0,0001				
Mediana supervivencia libre de progresión (mRECIST)	NA	NR	7,3	3,6	ND			
HR (IC 95%)			0,64; 0 55–0 75; p < 0 0001					
Mediana de supervivencia global (meses)	10,7	7,9	6,5	4,2	13,6	12,3	NE	13,2
HR (IC 95%)	0,69; 0,55 - 0,87; p < 0,001		HR 0,92, 0,79–1,06	0,58;0,42, 0,79; p = 0,0006				

NA, no aplicable; ND, no disponible; NR, no reportado HTA, hipertensión arterial; PS, performance status; BCLC, Barcelona Clínic Liver Cancer; NAFLD, enfermedad hepática por hígado graso; A, atezolizumab; Bev, bevacizumab; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; mRECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors modificado.

* Se reporta el porcentaje de pacientes PS1.

Tabla 3
Descripción de ensayos clínicos que demostraron beneficio en la supervivencia de pacientes candidatos a segunda línea

	RESORCE[294]		CELESTIAL[295]		REACH-2[296]	
Candidatos	Regorafenib Tolerantes a sorafenib	Placebo	Cabozantiib Segunda o tercera línea	Placebo	Ramucirumab Alfa-feto proteína ≥ 400 mg/dL	Placebo
Descripción de evolución durante el tratamiento con sorafenib antes de entrar al Ensayo Clínico						
Mediana de tiempo en sorafenib (meses)	7,8	7,8	5,3	4,8	4,1	4,1
Mediana de tiempo entre última dosis sorafenib e inicio del ensayo clínico	0,9	0,9	1,4	1,2	1,2	1,1
Motivo por el cual se suspendió sorafenib						
Progresión radiológica	100	NR	84	80		
Intolerancia a sorafenib*	NA		16	20		
Características basales y evolución durante el tratamiento recibido durante el Ensayo Clínico						
Child-Pugh A (%)	98	97	98	99	62	57
PS 0 (%)	65	67	52	55	57	58
Invasión vascular (%)	29	28	27	34	36	35
Metástasis (%)	70	76	79	77	72	74
BCLC-C (%)	86	89	91	90	83	89
Hepatitis B (%)	38	38	38	38	36	38
Hepatitis C (%)	21	21	24	23	24	29
Alcohol (%)	24	28	24	16	24	22
NAFLD (%)	7	7	9	10	10	4
Mediana de tratamiento (meses)	3,6	1,9	3,8	2	3	2
Discontinuación por EA-relacionados al tratamiento (%)	10	4	16	3	11	3
Mediana de tiempo a progresión (RECIST)	3,9	1,5	NR	3	1,6	
HR (IC 95%)	0,41, IC 95% 0,34–0,51; p < 0 0001		0,427 [IC 95% 0,313–0,582]; p < 0,0001			
Mediana de tiempo a progresión (mRECIST)	3,2	1,5		NR		
HR (IC 95%)	0,44 (IC 95% 0,36–0,55); p < 0 0001					
Mediana supervivencia libre de progresión (RECIST)	3,4	1,5	5,2	1,9	2,8	1,6
HR (IC 95%)	0,43, IC 95% 0,35–0,52; p < 0 0001	0,44 (IC 95%, 0,36 - 0,52; p < 0,001	0,452 [IC 95% 0,339–0,603]; p < 0 0001			
Mediana supervivencia libre de progresión (mRECIST)	3,1	1,5	NR	NR		
HR (IC 95%)	0,46 (IC 95% 0,37–0,56); p < 0 0001					
Median Supervivencia global (meses)	10,6	7,8	10,2	8	8,5	7,3
HR (IC 95%)	0,63 (0,50–0,79); p < 0 0001	0,76 (IC 95%, 0,63 - 0,92); p = 0,005	0,710 [IC 95% 0,531–0,949]; p = 0,0199			

NA, no aplicable; NR, no reportado HTA, hipertensión arterial; PS, performance status; BCLC, Barcelona Clínic Liver Cancer; NAFLD, enfermedad hepática por hígado graso; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; mRECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors modificado.

Las tablas 2 y 3 detallan las características de los ensayos clínicos de primera y segunda línea que han demostrado beneficio en términos de supervivencia publicados hasta la fecha (abril 2020), incluyendo el tiempo a progresión, progresión libre de enfermedad, supervivencia y frecuencia de discontinuación por efectos adversos relacionados a dichos tratamientos. Los ensayos con resultados negativos no se han incluido en dichas tablas[297,299,302-312]. Los ensayos de segunda línea son estudios fase III, aleatorizados y doble ciego, diseñados a superioridad[294-296]. Los pacientes incluidos en los tres estudios habían recibido sorafenib como tratamiento de primera línea y el brazo control de todos ello fue placebo.

Dado que el único tratamiento disponible en los últimos 10 años ha sido sorafenib, las publicaciones post-comercialización se centran mayoritariamente en este fármaco.

Mecanismo de acción de los fármacos indicados para el tratamiento sistémico del CHC

Sorafenib, lenvatinib y regorafenib forman parte de la familia de inhibidores de tirosina quinasa, pero cada uno de ellos se dirige a dianas diferentes y presentan un perfil de seguridad propio. Cabozantinib es un inhibidor tirosina quinasa que actúa sobre múltiples receptores tales como VEGF 1, 2 y 3, MET y AXL, entre otros. Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente y con alta afinidad al dominio extracelular de VEGFR-2, evitando así la unión de VEGF a su receptor. Atezolizumab es un inhibidor de PD-L1 y bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF[313].

Eficacia en primera línea

El estudio REFLECT[292] es un estudio aleatorizado, doble ciego, diseñado para no inferioridad que comparó lenvatinib vs. sorafenib en pacientes con CHC sin invasión de la vena porta principal ni de la vía biliar, con una carga tumoral hepática que no excediese más del 50% del hígado. Este estudio demostró que los pacientes tratados con lenvatinib presentaban un mayor tiempo en tratamiento, mayor tiempo libre de progresión y mayor tiempo a progresión que los tratados con sorafenib, pero los pacientes tratados en ambas ramas presentaron una supervivencia similar. Este estudio no consideró la seguridad dentro de sus objetivos y por ello, no comparó el perfil de seguridad entre ambos fármacos. Por tanto, no se dispone de datos que nos permitan definir si el perfil de seguridad de sorafenib o lenvatinib es más o menos favorable en esta población. Tanto lenvatinib como sorafenib están aprobados en Europa y España como tratamientos sistémicos comercializados de primera línea para CHC.

El estudio fase III CheckMate 459[297] evaluó la eficacia de nivolumab frente sorafenib en primera línea pero no consiguió demostrar una mejoría significativa de la supervivencia. Dicho estudio incluyo 743 pacientes, que fueron aleatorizados 1:1 a rama nivolumab (n = 371) o rama sorafenib (n = 372). El estudio fue negativo en términos de supervivencia de acuerdo con las definiciones preestablecidas (HR 0,84; p = 0,0419). El estudio no describió un perfil de seguridad diferente al observado previamente con nivolumab y sorafenib. En el análisis de calidad de vida se observó que nivolumab presentaba mejores indicadores de calidad de vida de los pacientes en comparación con sorafenib.

El estudio IMbrave150[293] es un ensayo clínico fase III que ha comparado la combinación de atezolizumab y bevacizumab (A + B) frente sorafenib (S) en pacientes con CHC que no habían recibido tratamiento sistémico previamente. Se incluyeron 501 pacientes que se aleatorizaron 2:1 en dos grupos: A + B (n = 336) y S (n = 165). Los pacientes pertenecían mayoritariamente al estadio BCLC-C (80%), siendo la causa predominante de la hepatopatía el virus de la hepatitis B (50%), un 40% de los pacientes presentaba un valor basal de AFP $\geq$ 400 mg/dL y aproximadamente un 40% de los pacientes había recibido previamente TACE. Todos los pacientes en la rama sorafenib eran Child-Pugh A y < 1% en la combinación Child-Pugh B 7 puntos. En agosto de 2019, la media de seguimiento era de 8,6 meses (8,9 meses en A + B y 8,1 en S) y en ese momento 28,6% de los pacientes que recibieron la combinación de A + B y 39,4% de los que recibieron S habían fallecido, siendo el HR para mortalidad de 0,58 (IC 95% 0,42-0,79); p < 0,001. La mediana de supervivencia en la rama de combinación no fue calculable y la supervivencia observada a los seis y 12 meses, fue de 84,8% y 67,2%; respectivamente en dicha rama. La mediana de supervivencia en la rama sorafenib fue 13,2 meses (IC 95% 10,4) y la supervivencia observada a los seis y 12 meses 72,2% y 54,6%, respectivamente. La supervivencia libre de progresión fue significativamente más prolongada en la rama de combinación, con una mediana de 6,8 meses (IC 95% 5,7-8,3) en los pacientes que recibieron la combinación y 4,3 meses (IC 95% 4,0-5,6) en los que recibieron sorafenib (HR 0,59; IC 95% 0,47-0,76; p < 0,001).

La mediana de duración del tratamiento fue 7,4 meses para la rama combinación y 2,8 meses para la rama sorafenib. La frecuencia global de efectos adversos (EA) fue similar en ambas ramas y los EA severos fueron más frecuentes en la combinación con respecto a la rama sorafenib (38% y 30,8%, respectivamente). El porcentaje de pacientes que interrumpieron el ensayo clínico por EA relacionados al tratamiento fue 15,5% en la rama combinación y 10,3% en la rama de sorafenib. El EA grado III-IV más frecuente en ambas ramas fue la hipertensión arterial (HTA); 15,2% en la combinación y 12,2% en sorafenib. Sin embargo, el EA más frecuente independientemente del grado de severidad fue la HTA para la combinación (29,8%) y la reacción mano-pie para la rama sorafenib (48,1%).

La mayor dificultad para extrapolar los resultados del ensayo clínico IMbrave150[293] en nuestra población se debe a que más del 40% de los pacientes en el ensayo clínico eran asiáticos y alrededor del 50% de los casos presentaban una infección crónica por el VHB potencialmente sin una cirrosis establecida. Este perfil de la población está reflejada en el bajo porcentaje de pacientes (26% en ambas ramas) que presentaban varices esofágicas al inicio del ensayo clínico. En la rama de combinación, ocho pacientes (2,4%) desarrollaron hemorragia digestiva por varices esofágicas de cualquier grado y seis (1,8%) grado 3-4. En la rama de sorafenib, un paciente (0,6%) presentó hemorragia digestiva por varices esofágicas y fue grado 3-4[293]. Aunque ninguna de dichas hemorragias fueron consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento, la hemorragia digestiva por varices esofágicas fue una de las causas de discontinuación del ensayo clínico. En relación con el tratamiento oncológico post-ensayo clínico, 20,5% en la rama de combinación y 44,2% en sorafenib recibieron tratamiento.

Eficacia en segunda línea

El estudio fase III RESORCE comparó regorafenib con placebo en pacientes con CHC tolerantes a sorafenib (definido como aquellos pacientes que toleran al menos 400 mg/día por un periodo mínimo de 20 días, durante los últimos 28 días de tratamiento), que presentaban progresión radiológica a sorafenib, buena función hepática y un estado general conservado[294]. El estudio CELESTIAL comparó cabozantinib con placebo en pacientes de segunda y tercera línea, independientemente del motivo por el que se suspendía sorafenib[295]. Por último, el estudio REACH-2 comparó ramucirumab vs. placebo e incluyó pacientes intolerantes o con progresión radiológica a sorafenib con un valor basal de AFP $\geq$ 400 ng/dL[296]. El estudio KEYNOTE 240 fue un estudio fase III que aleatorizó 278 pacientes a recibir pembrolizumab y 135 a recibir placebo en pacientes con CHC en segunda línea y el objetivo primario fue supervivencia[299]. Los pacientes tratados con pembrolizumab presentaron mejor supervivencia (HR 0,78; *one-sided* p = 0,0238) y progresión libre de enfermedad (HR 0,78; *one-sided* p = 0,0209) que

los pacientes tratados con placebo, pero la diferencia entre pembrolizumab y placebo no fue estadísticamente significativa según el plan estadístico pre-definido.

En resumen, actualmente se dispone de fármacos que aumentan la supervivencia tanto en primera como en segunda línea y la decisión de indicar uno u otro tratamiento puede estar condicionada por las características del paciente, el perfil de efectos adversos reportados en cada uno de los estudios y la disponibilidad de los diferentes tratamientos en cada medio. El espectro de evolución de los pacientes depende no solo de la extensión tumoral o la función hepática sino también de las comorbilidades que presenten los pacientes. Por tal motivo, los resultados de los sub-análisis de cada uno de los estudios y/o estudios de cohorte post comercialización serán de gran utilidad para definir la aplicabilidad de los diferentes fármacos. En este sentido, los únicos datos disponibles para la aplicación de tratamientos sistémicos en poblaciones especiales, como son los pacientes con HIV, trasplantados hepáticos o pacientes de edad avanzada o diálisis provienen de estudios de cohortes[314-316].

Perfil de efectos adversos en primera y segunda línea

La comparación de los perfiles de seguridad entre los diferentes ensayos clínicos no es posible ya que no han sido diseñados con este objetivo. Por lo cual, tomar la decisión de indicar un fármaco u otro en función de la comparación directa del porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento por efectos adversos (EA) entre los diferentes ensayos clínicos puede llevar a una infra/sobre valoración del impacto de la seguridad al momento de indicar un determinado fármaco.

El análisis de la seguridad en el contexto de los tratamientos sistémicos es complejo y requiere de un análisis crítico de los mismos. Se ha demostrado que los pacientes tratados con sorafenib que desarrollan EA $\geq$ grado II presentan mejor supervivencia que los pacientes que no los desarrollan[317]. Sin embargo, al ser los EA eventos evolutivos que se desarrollan a lo largo del tiempo, su desarrollo podría estar condicionado por el tiempo en tratamiento e inducir a un sesgo de interpretación. Actualmente, el único EA que ha sido validado como predictor de supervivencia es el desarrollo de EA dermatológicos tempranos (EADt-dentro de los 60 días de iniciar sorafenib y que este EA condicione una modificación de dosis) con sorafenib[318-320] o regorafenib[321]. Los pacientes que desarrollan EADt presentan una mediana de supervivencia significativamente más prolongada que aquellos pacientes que no lo desarrollan. Sin embargo, la mediana de supervivencia de los pacientes que no desarrollan estos efectos adversos es similar a la descripta en los ensayos clínicos que demostraron el beneficio de sorafenib en pacientes con CHC.

Eficacia y seguridad de los fármacos en función de los parámetros de estratificación de los ensayos clínicos o datos de estudios post-comercialización

A pesar de que los ensayos clínicos estratifican a los pacientes según diferentes factores, los resultados de seguridad según dicha estratificación podrían estar sesgados por el limitado número de pacientes en cada subanálisis. Es por ello por lo que los resultados de los subanálisis permiten generar nuevas hipótesis, pero no otorgan evidencia sólida para tomar decisiones. Asimismo, los estudio post-comercialización permiten disponer de datos para la aplicabilidad en pacientes fuera de ensayos clínicos, pero no modifican el nivel de evidencia generada en los ensayos clínicos.

Aplicabilidad del tratamiento secuencial

Al disponer de tratamientos de primera y segunda línea, la decisión de continuar con fármacos de primera línea hasta progresión sintomática como se realizó en los estudios SHARP[322] y Asia-Pacifico[323] hace más de 10 años es actualmente controvertida. Asimismo, no disponemos de estudios randomizados que consideren sorafenib o lenvatinib como rama control en los ensayos de segunda línea, por lo cual la decisión de continuar o no con fármacos de primera línea post-progresión se basa en la interpretación empírica de la información disponible hasta la actualidad. El estado general del paciente[192], el patrón de progresión[201,202], y la función hepática[189-191] son parámetros que se contemplan al momento de definir si se modifica o no el tratamiento de primera línea.

Los datos de tratamiento post progresión radiológica con sorafenib provienen del estudio SHARP[322], Asia-Pacifico[323] y estudios de cohortes[324]. En el año 2013 se publicó el impacto de los patrones de progresión radiológica en pacientes con CHC tratados con sorafenib en pacientes candidatos a tratamientos de segunda línea.[202] Este estudio demostró que los pacientes que presentan progresión radiológica por desarrollo de nuevas lesiones extrahepáticas o aparición de nueva invasión vascular presentan una mediana de supervivencia post progresión (SPP) significativamente inferior que los que desarrollan otro tipo de progresiones. Estos datos fueron validados en los ensayos clínicos RESORCE[294], METIV[311], REACH/REACH-2[325], y cohortes de pacientes tratados con sorafenib[201], pero hasta la fecha no se dispone del impacto del patrón de progresión en pacientes tratados con lenvatinib, combinación atezolizumab más bevacizumab, o cabozantinib.

La supervivencia de los pacientes que inician segunda línea por progresión al fármaco de primera línea está condicionada por el tipo de progresión durante el tratamiento con sorafenib y es por ello por lo que la clasificación BCLC al momento de la progresión (fig. 3) permite caracterizar mejor el pronóstico de los pacientes candidatos a segunda línea. Esta clasificación, como se mencionó previamente, es complementaria a la clasificación de BCLC y ha sido validada por estudios de cohorte en pacientes tratados con sorafenib y ensayos clínicos en segunda línea que evaluaron regorafenib y tivantinib[201].

Sin embargo, la evolución de los pacientes con CHC en tratamiento sistémico requiere analizar no solo la progresión radiológica, sino también otros eventos evolutivos que se desarrollan durante el seguimiento de los pacientes (desarrollo de EA tempranos o el impacto del tiempo que transcurre entre la suspensión del tratamiento de primera línea y el inicio de la segunda línea, entre otros). En este sentido, a pesar que se ha demostrado el impacto del desarrollo de EADt en la supervivencia[320], la información disponible sobre la evolución de los pacientes considerando conjuntamente ambos factores es limitada y no se dispone de estos datos en pacientes tratados con lenvatinib, cabozantinib ni ramucirumab.

Seguimiento clínico y radiológico en pacientes con tratamiento sistémico

No existe consenso en relación con el esquema de seguimiento clínico ni radiológico de los pacientes en tratamiento sistémico. Se recomienda hacer un seguimiento clínico cercano durante este periodo de tiempo que puede variar entre los primeros 15-30 días del inicio del tratamiento, que es cuando se desarrollan la mayoría de los EA tempranos, y cada 30-60 días durante el seguimiento posterior. Los pacientes que reciben tratamientos endovenosos requieren una analítica preinfusión, y en este escenario, el seguimiento está condicionado por el esquema de administración de cada fármaco.

Tampoco existe consenso respecto a cuál es el esquema de seguimiento más adecuado para realizar el control radiológico, pero se suele realizar cada 2-3 meses en el contexto de práctica clínica. Se recomienda realizar una prueba de imagen dinámica que permita evaluar tanto el abdomen como el tórax (tomografía o resonancia).

Dado que actualmente se dispone de tratamientos de segunda línea, la necesidad de hacer control radiológico debería ser una prioridad.

Recomendaciones

- Sorafenib y lenvatinib mejoran la supervivencia en pacientes con CHC en comparación con placebo en primera línea. La combinación atezolizumab con bevacizuamb demostró mejoría de la supervivencia y progresión libre de enfermedad en comparación con sorafenib en pacientes de primera línea (evidencia alta, recomendación fuerte).
- En segunda línea, regorafenib mejora la supervivencia en pacientes que progresan y son tolerantes a sorafenib, cabozantinib en pacientes candidatos a tratamientos de segunda y tercera línea y ramucirumab en pacientes candidatos a tratamientos de segunda línea que presentan un valor de AFP $\geq$ 400 ng/dL (evidencia alta, recomendación fuerte).
- La decisión de considerar una opción de tratamiento frente a la otra debería estar basada en los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos y en el perfil de los pacientes. La elección de un determinado tratamiento en primera/segunda línea debe considerar no solo la función hepática, estado general y carga tumoral de los pacientes, sino las comorbilidades que podrían condicionar un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos. Por este motivo, se recomienda contemplar el perfil de efectos adversos e impacto de cada tratamiento según el patrón de progresión en la elección de los tratamientos de segunda/tercera línea (evidencia moderada, recomendación fuerte).

Perspectivas de futuro

Herramientas para el cribado y seguimiento en fase de investigación: biopsia líquida

Cribado y diagnóstico de CHC

El desarrollo de marcadores serológicos suficientemente robustos para la detección de CHC sigue siendo una necesidad en la práctica clínica. La investigación actual en el campo de la biopsia líquida ha conseguido resultados prometedores en cuanto a identificación de nuevas herramientas de detección de esta enfermedad. La llamada biopsia líquida es un procedimiento mínimamente invasivo que se basa en la identificación de componentes tumorales liberados a fluidos biológicos, en particular, la sangre. Estos componentes tumorales son células tumorales circulantes (CTC), ácidos nucleicos tumorales circulantes, ADN (ctADN) y ARN (microARN y ARN no codificantes largos) y vesículas extracelulares[326].

El número de CTC es muy bajo (se estima en 0-10 CTC por cada 7 x 10^6 células nucleadas) y, por tanto, su detección, basada en propiedades físicas o en la presencia de antígenos de superficie, es aún un desafío en la práctica. Un metaanálisis reciente que recoge 20 estudios mostró una alta precisión diagnóstica, si bien, los autores no recomiendan el análisis de CTC como herramienta de diagnóstico[327]. Otro trabajo ha demostrado un mejor rendimiento de la combinación de detección y aislamiento de CTC junto con análisis mediante qPCR de un panel de marcadores de células madre. Esta aproximación ha demostrado precisión para diagnóstico de CHC con AFP normal en estadio inicial[328]. Recientemente se ha reportado la potencial utilidad en CHC de la secuenciación de mRNA de célula única en CTC[329]. En resumen, se trata de un campo prometedor pero aún hacen falta mejoras tecnológicas y estandarización de procedimientos antes de que la detección y aislamiento de CTC sea de utilidad clínica[330].

También hay un gran interés por explorar la utilidad del análisis de ctADN. El ctADN contiene información relevante de alteraciones genéticas y epigenéticas específicas de los tumores, incluidas mutaciones puntuales, variaciones en el número de copias, reordenamientos cromosómicos y metilación del ADN que se ha demostrado en relación a las evidenciadas en los correspondientes tejidos tumorales[331]. Hasta ahora, la mayoría de los estudios han evaluado mutaciones en ctADN utilizando métodos de detección altamente sensibles de forma dirigida (PCR digital) y no dirigida *(next generation sequencing, NGS)*[330]. Hace tiempo se ha descrito que los niveles de cfDNA en pacientes con CHC relacionado con VHC se relacionan con recurrencia extrahepática y peor supervivencia tras resección[332,333]. Un estudio piloto reciente ha demostrado que es viable detectar mutaciones de ctADN mediante secuenciación ultraprofunda dirigida en pacientes con CHC en estadios iniciales, evidenciando una alta correlación con las mutaciones presentes en sus correspondientes tejidos tumorales[334]. Los cambios en metilación también se pueden analizar en ctADN[335]. Los primeros estudios ya demostraron que la metilación del gen *RASSF1A* podía detectarse en el 90% de los pacientes con CHC, lo que discrimina a individuos sanos[336]. En este sentido, un estudio que utilizó muestras de plasma de un gran número de pacientes con CHC describió un panel de marcadores de metilación con una alta sensibilidad (83,3%) y especificidad (90,5%) en una cohorte de validación para diagnóstico precoz de CHC y con valor pronóstico[337]. Aun así, deben refinarse aspectos técnicos, como la selección de sitios de metilación específicos de CHC y la metilación no asociada a los tumores. La combinación de análisis de ctADN con marcadores de proteínas tumorales establecidos también puede mejorar el rendimiento de la biopsia líquida para la detección precoz de tumores[338]. Se han descrito paneles de microARN circulantes con buena sensibilidad diagnóstica para CHC, aunque la mayoría de estos biomarcadores se encuentran en sus primeras fases de desarrollo[335]. En resumen, se necesitan refinamientos técnicos y estudios sistemáticos que incluyan muestras de cirrosis hepática, antes de que se pueda implementar en clínica el uso de la biopsia líquida para el diagnóstico precoz de CHC.

Pronóstico y seguimiento de pacientes con CHC

Hasta el momento, ningún análisis basado en la biopsia líquida ha alcanzado la práctica clínica para seguimiento de pacientes con CHC, si bien, hay evidencia experimental que apoya el potencial de esta tecnología para evaluación de estadio, carga tumoral, potencial recurrencia después de tratamiento, y, en definitiva, pronóstico de la enfermedad.

Los primeros estudios reportados describieron una asociación entre la presencia de CTC positivas para EpCAM y la recidiva tumoral en pacientes con CHC tratados con resección quirúrgica, así como su valor pronóstico en términos de presencia de invasión vascular y supervivencia global[330]. Recientemente, una mejora en la caracterización de CTC con fenotipo de célula madre ha demostrado valor clínico para predecir recurrencia tumoral tras resección quirúrgica[328].

El análisis de ctADN también es prometedor en cuanto a seguimiento de pacientes con CHC, dada la facilidad con la que se pueden obtener muestras seriadas que pueden proporcionar una instantánea del perfil genético del tumor y su evolución clonal en el tiempo, evitando los problemas derivados de la heterogeneidad tumoral en muestras de biopsias únicas[336]. Recientemente, un panel diagnóstico con diez marcadores de metilación analizados en ctADN ha demostrado una elevada correlación con carga tumoral, respuesta al tratamiento, estadio, y estimación pronóstica en términos de supervivencia[337]. De manera similar, los niveles circulantes de microARN específicos y los ARN no codificadores largos se han asociado con tamaño tumoral, recurrencia temprana y pronóstico[335]. Sin embargo, y a pesar de lo interesante de los resultados, estos estudios necesitan validaciones adicionales en ensayos multicéntricos con mayor número de pacientes y plataformas tecnológicas estandarizadas.

Evaluación pronóstica y predicción de la respuesta terapéutica con biomarcadores en el CHC

El *National Cancer Institute* define un biomarcador como la molécula biológica (en tejido, sangre u otros fluidos) que es un signo de un proceso normal, anormal o enfermedad, o que determina la respuesta del organismo a una terapia[339]. Aparte de las variables clínicas (ECOG-PS, invasión vascular, diseminación extrahepática, BCLC) descritas anteriormente, algunos biomarcadores tienen capacidad pronóstica o predictiva de respuesta en el CHC. El nivel de evidencia para aceptar un biomarcador en una guía clínica depende de si se ha obtenido en el contexto de un ensayo clínico controlado y específicamente diseñado para el biomarcador (nivel A), si han sido obtenidos mediante estudio de muestras de pacientes incluidos en estudio fase III no diseñado para el biomarcador (nivel B), o con base en estudios de cohortes (nivel C) o retrospectivos (nivel D)[340]. Se considera nivel de evidencia I los estudios de nivel A o B con validación externa; y se considera nivel II de evidencia los estudios B sin validación o C con validación externa. El nivel I (y algunos estudios con nivel II) determinan cambios en la práctica clínica, mientras que el resto de niveles no tienen impacto clínico[340].

Biomarcadores pronósticos

Los niveles plasmáticos de la AFP tienen capacidad predictiva independiente de la mortalidad, tanto en estadios iniciales como avanzados de CHC. Aunque la AFP tiene valor pronóstico como variable cuantitativa, la mayoría de estudios establece dos niveles pronósticos, AFP > 200 ng/mL o > 400 ng/mL, y ambos se han aceptado en las guías clínicas europeas cómo pronósticos y útiles en la estratificación de pacientes en ensayos clínicos[3]. En fases iniciales de la enfermedad, estos niveles de AFP se han relacionado con peor pronóstico tras resección, trasplante hepático y tratamientos locoregionales (ablación con radiofrecuencia y quimio-embolización)[3]. En estadio avanzado (BCLC C), los pacientes con AFP > 200-400 ng/mL en el contexto de estudios fase III han presentado peor pronóstico[294,296,341,342], con medianas de supervivencia de 5-7 meses[296] y niveles elevados de AFP han mostrado capacidad predictiva independiente de la mortalidad en estudios multivariados (nivel I-A)[341].

Aparte de la AFP, múltiples estudios han evaluado la capacidad pronóstica de la supervivencia de las subclases moleculares del CHC y de firmas genéticas u otros perfiles moleculares. La firma genética de 182 genes de tejido no-tumoral[343] y la de cinco genes de tejido tumoral[344] han mostrado capacidad predictiva independiente de la mortalidad, junto con otras variables clínicas (por ej. plaquetas, BCLC o invasión vascular). Estos estudios, sin embargo, tienen un nivel II-C de evidencia, y los biomarcadores no se han trasladado a la práctica clínica. La evaluación de biomarcadores y de perfiles moleculares en una cohorte prospectiva obtenida en el contexto del ensayo de sorafenib vs. placebo para la prevención de la recidiva post-resección identificó la activación de pERK como predictor de mayor riesgo (nivel II-B de evidencia), mientras que ninguna de las firmas propuestas anteriormente en estudios retrospectivos tuvieron capacidad pronóstica independiente[345].

Biomarcadores predictores de respuesta terapéutica

En tumores sólidos se han aprobado biomarcadores predictores de respuesta terapéutica en más de 30 indicaciones, por ejemplo, vemurafenib en melanoma con mutaciones en BRAF V600E o crizotinib en cáncer de pulmón con aberraciones en ALK (nivel I-A)[346]. Generalmente, estos marcadores definen una subpoblación de tumores con un oncogén dominante que es efectivamente bloqueado por una terapia molecular. En CHC los oncogenes/tumores supresores más prevalentes (TERT, CTNNB1, TP53) no tienen fármacos efectivos y aquellos menos prevalentes que los tienen (FGF19, IGF2, VEGFA, TSC1/TSC2) aún no han mostrado eficacia en el contexto de ensayos fase III[347,348].

En la actualidad, hay seis fármacos eficaces en CHC avanzado que han mostrado mejor supervivencia en el contexto de estudios fase III: sorafenib[322,323], lenvatinib[292] y la combinación atezolizumab-bevacizumab[293] en primera línea y regorafenib[294], cabozantinib[295] y ramucirumab[296] en segunda línea. Los estudios con biomarcadores predictores de respuesta de sorafenib han sido negativos[341]. En cambio, estudios recientes han identificado proteínas plasmáticas y microRNA asociados a mejor supervivencia con regorafenib, con un nivel II-B de evidencia[349]. Asimismo, la AFP plasmática > 400 ng/mL también ha mostrado predecir el beneficio de ramucirumab en pacientes con CHC que habían progresado a sorafenib[296]. Éste es el primer estudio fase III positivo en CHC en el que se ha seleccionado la población diana mediante un biomarcador (nivel I-A), lo que determinará el uso de este fármaco solo en esta subpoblación, que representa alrededor del 40% de los pacientes con CHC avanzado en segunda línea de tratamiento.

Los tratamientos con inmunoterapia (nivolumab y pembrolizumab) han sido aprobados por la FDA y otras agencias reguladoras para CHC avanzado en segunda línea terapéutica con base en resultados esperanzadores obtenidos en estudios fase II (respuesta objetiva del 14-18%). Aunque los pacientes cuyos tumores exhiben PD-L1 en sus células tumorales o PD-1 en sus linfocitos tienen respuestas tumorales con mayor frecuencia y mejor supervivencia, las diferencias no son lo suficientemente discriminativas como para tener una utilidad en la selección de pacientes. No se conocen en la actualidad los predictores de respuesta y/o supervivencia de estos fármacos en el CHC[298,350].

Becas y agradecimientos

- María Reig: Ayuda para la investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI15/00145 and PI18/00358).
- Alejandro Forner: Ayuda para la investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI18/00542).
- Matías A. Ávila: «Proyecto Hepacare» de la Fundación «La Caixa».
- Beatriz Mínguez: Ayuda para la investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI18/00961).
- Bruno Sangro: Ayuda para la investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI16/01845, PI19/00742 y AC16/00065).
- Jordi Bruix: Ayuda para la investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI18/00768), AECC (PI044031), Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014 SGR 605) y WCR (AICR) 16-0026.
- CIBEREHD está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

María Reig: Consultaría para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, BMS, Roche, Ipsen, AstraZeneca y Lilly. Conferencias para Bayer, BTG, BMS, Gilead y Lilly. Proyectos de investigación Bayer e Ipsen. Viajes: Bayer, Gilead, Lilly.

Alejandro Forner: Consultoría para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, AstraZeneca y Guerbert. Conferencias para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Gilead y MSD.

Carmen Ayuso: Conferencias para Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Beatriz Mínguez: Consultaría para Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Conferencias para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Gilead y Eisai-Merck.

María Varela: Consultoría para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, BMS, Sirtex, Ipsen, Roche, Astra-Zéneca. Conferencias para Boston Scientific, Gilead, MSD y Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

José Ignacio Bilbao: Proctor de Sirtex Medical Europe.

Marta Burrel: Conferencias para Terumo, BTG y Guerbet.

Joana Ferrer: Conferencias para Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Miguel Ángel Gómez: Declara no tener ningún conflicto de interés.

Josep María Llovet: Proyectos de investigación para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Eisai Inc., Bristol-Myers-Squibb, Boehringer-Ingelheim e Ipsen. Consultoría para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Merck, Eisai Inc., Bristol-Myers Squibb, Celsion Corporation, Eli Lilly, Roche, Genentech, Glycotest, Nucleix, CanFite Biopharma, AstraZeneca y Exelixis.

Ana Matilla: Consultoría para Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Conferencias para consultoría de Bayer HealthCare Pharmaceuticals, BTG y Bristol-Myers Squibb.

Josep Tabernero: Consultoría para Array Biopharma, AstraZeneca, Bayer, BeiGene, Boehringer Ingelheim, Chugai, Genentech Inc., Genmab A/S, Halozyme, Imugene Limited, Inflection Biosciences Limited, Ipsen, Kura Oncology, Lilly, MSD, Menarini, Merck Serono, Merrimack, Merus, Molecular Partners, Novartis, Peptomyc, Pfizer, Pharmacyclics, ProteoDesign SL, Rafael Pharmaceuticals, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi, SeaGen, Seattle Genetics, Servier, Symphogen, Taiho, VCN Biosciences, Biocartis, Foundation Medicine, HalioDX SAS y Roche Diagnostics.

Ruth Vera: Consultoría para Roche, Amgen, Sanofi, MERCK, Bristol-Myers Squibb, MSD, SERVIER, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Astra-Zeneca.

Bruno Sangro: Consultoría para Adaptimmune, Astra-Zeneca, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Bristol-Myers-Squibb, BTG, Eisai, Eli Lilly, Ipsen, Onxeo, Roche, Sirtex. Conferencias para Astra-Zeneca, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Bristol-Myers-Squibb, Sirtex. Proyectos de investigación con Bristol-Myers-Squibb, Onxeo, Sirtex.

Jordi Bruix: Consultoría para Arqule, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Novartis, Bristol-Myers-Squibb, BTG-Biocompatibles, Eisai, Kowa, Terumo, Gilead, Bio-Alliance/Onxeo, Roche, AbbVie, Merck, Sirtex, Ipsen, Astra-Medimmune, Incyte, Quirem, Adaptimmune, Lilly. Proyectos de investigación con Bayer HealthCare Pharmaceuticals and BTG. Colaboración para eventos educativos Bayer HealthCare Pharmaceuticals y BTG. Conferencias para Bayer HealthCare Pharmaceuticals, BTG- Biocompatibles, Eisai, Terumo, Sirtex e Ipsen.

Matías A Ávila, Itxarone Bilbao, Javier Bustamante, Manuel de la Mata, Fernando Pardo, Miguel A. Pastrana, Manuel Rodríguez-Perálvarez y José Urbano: Declaran no tener ningún conflicto de interés.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022.

Bibliografía

1. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2016;146:511.e1–22.
2. 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.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69:182–236.
4. Internation Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheets. 2020. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations.
5. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004;127:S35–50.
6. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology. 2007;45:579–87.
7. 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.
8. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. J Hepatol. 2010;53:348–56.
9. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. Gastroenterology. 2019;157:1264–78.
10. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. Hepatology. 2020;71:44–55.
11. Buti M, Roade L, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Optimal management of chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide analogues. Liver International. 2020;40:15–21.
12. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology. 2017;153:996–1005.
13. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekbom A, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. J Natl Cancer Inst. 1996;88:1472–7.
14. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004;126:460–8.
15. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Fedirko V, Trepo E, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. Ann Oncol. 2013;24:2449.
16. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003;348:1625–38.
17. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2004;10:S69–73.
18. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:411–28.
19. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. Int J Cancer. 2000;85:498–502.
20. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2005;42:218–24.
21. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. J Hepatol. 2005;42:528–34.
22. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer Prev. 2017;26:368–77.
23. Rawat D, Shrivastava S, Naik RA, Chhonker SK, Mehrotra A, Koiri RK. An Overview of Natural Plant Products in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Agents Med Chem. 2018;18:1838.
24. Bishayee A, Politis T, Darvesh AS. Resveratrol in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma. Cancer Treat Rev. 2010;36:43–53.
25. Chen H-P, Shieh J-J, Chang C-C, Chen T-T, Lin J-T, Wu M-S, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. Gut. 2013;62:606–15.
26. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grando-Lemaire V, et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5:1007.
27. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2013;144:323–32.
28. Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. N Engl J Med. 2020;382:1018–28.
29. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B. virus DNA level. JAMA. 2006;295:65–73.
30. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2002;347:168–74.
31. Chen C-J, Yang H-I, Iloeje U-H. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. Hepatology. 2009;49:S72–84.
32. Papatheodoridis GV, Chan L-YH, Hansen BE, Janssen HLA, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. J Hepatol. 2015;62:956–67.
33. Su T-H, Hu T-H, Chen C-Y, Huang Y-H, Chuang W-L, Lin C-C, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. Liver Int. 2016;36:1755.
34. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Cancer. 2015 Oct;121:3631.

35. Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak G-Y, Paik Y-H, Choi MS, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. Hepatology. 2017;66:335–43.
36. 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. J Hepatol. 2016;64:800–6.
37. Cheuk-Fung Yip T, Wong GLH, Wong VWS, Tse Y-K, Liang LY, Hui VW-K, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol. 2020;72:847–54.
38. Fauvelle C, Colpitts CC, Keck Z-Y, Pierce BG, Foung SKH, Baumert TF. Hepatitis C virus vaccine candidates inducing protective neutralizing antibodies. Expert Rev Vaccines. 2016;15:1535.
39. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death 2016 to 2060. 2016. Disponible en: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
40. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. J Hepatol. 2017;66:485–93.
41. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. J Hepatol. 2016;64:1217.
42. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wranke A, Smith A, Port K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:516–25.
43. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology. 2018;155:411–21.
44. Alavi M, Janjua NZ, Chong M, Grebely J, Aspinall EJ, Innes H, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and survival among people with hepatitis C: An international study. J Viral Hepat. 2018;25:473–81.
45. Sanduzzi Zamparelli M, Lens S, Sapena V, Llarch N, Pla A, Iserte G, et al. SAT-482-Incidence of hepatocellular carcinoma after hepatitis C cure with DAA in a cohort of patients with advanced liver disease. Results from a prospective screening program. J Hepatol. 2019;70:e845.
46. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver related events in HCV compensated advanced chronic liver disease patients after oral antivirals. J Hepatol. 2020;72:472–80.
47. Hernáez-Alsina T, Caballol-Oliva B, Díaz-González Á, Guedes-Leal C, Reig M. Risk of recurrence of hepatocellular carcinoma in patients treated with interferon-free antivirals. Gastroenterol Hepatol. 2019;42:502–11.
48. Baumert TF, Jühling F, Ono A, Hoshida Y. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. BMC Med. 2017;15:52.
49. Mariño Z, Darnell A, Lens S, Sapena V, Díaz A, Belmonte E, et al. Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: Relevance of non-characterized nodules. J Hepatol. 2019;70:874–84.
50. Pascut D, Cavalletto L, Pratama MY, Bresolin S, Trentin L, Basso G, et al. Serum miRNA Are Promising Biomarkers for the Detection of Early Hepatocellular Carcinoma after Treatment with Direct-Acting Antivirals. Cancers (Basel). 2019;11:1773.
51. Faillaci F, Marzi L, Critelli R, Milosa F, Schepis F, Turola E, et al. Liver Angiopoietin-2 Is a Key Predictor of De Novo or Recurrent Hepatocellular Cancer After Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals. Hepatology. 2018;68:1010.
52. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019;70:284–93.
53. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. Med Clin (Barc). 2017;149:61–71.
54. 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. Ann Oncol. 2014;25:1526.
55. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. BMC Cancer. 2011;11:446.
56. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018;67:123–33.
57. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orci LA, et al. Should Patients With NAFLD/NASH Be Surveyed for HCC? Transplantation. 2019;103:39–44.
58. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Io Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. Gastroenterol Hepatol. 2018;41:328–49.
59. Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1992;14:117–28.
60. Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2000;6:320–5.
61. 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.
62. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. Gastroenterology. 2004;126:1005–14.
63. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. Am J Gastroenterol. 2003;98:679–90.
64. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med. 1996;101:422–34.
65. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:1159–72.
66. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130:417–22.
67. 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.
68. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? Hepatology. 2011;54:1998–2004.
69. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology. 1992;16:132–7.
70. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. Hepatogastroenterology. 1998;45:1214.
71. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. Hepatol Res. 2019;49:1109–13.
72. 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. J Hepatol. 2010;53:291–7.
73. Trinchet JC, 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.
74. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:1418–24.
75. 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. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:37–47.
76. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. [Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain Analysis of 705 patients from 62 centers]. Med Clin. 2010;134:569–76.
77. 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 Gastroenterol. 2013;108:425–32.
78. 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.
79. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. Gastroenterology. 2018;154, 1706-1718.
80. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography–an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med. 2007;357:2277–84.
81. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2008;47:97–104.
82. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1989;9:110–5.
83. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. J Hepatol. 2005;43:434–41.
84. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol. 2001;34:570–5.
85. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2009;137:110–8.
86. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2010;138:493–502.
87. 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. 2015;112:69–76.
88. Kemmer N, Neff G, Kaiser T, Zacharias V, Thomas M, Tevar A, et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: high serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2006;12:1519–22.

89. Nishikawa H, Nishijima N, Enomoto H, Sakamoto A, Nasu A, Komekado H, et al. A predictive model for carcinogenesis in patients with chronic hepatitis B undergoing entecavir therapy and its validation. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4832.
90. Kim G-A, Seock CH, Park JW, An J, Lee K-S, Yang JE, et al. Reappraisal of serum alpha-foetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. Liver Int. 2015;35:232–9.
91. Shim J-J, Kim JW, Lee CK, Jang JY, Kim B-H. Oral antiviral therapy improves the diagnostic accuracy of alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:1699.
92. Wong GLH, Chan HLY, Tse Y-K, Chan H-Y, Tse C-H, Lo AOS, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. Hepatology. 2014;59:986–95.
93. Yang SW, Kim GH, Chung JW, Sohn HR, Lee SS, Hong S, et al. Prediction of risk for hepatocellular carcinoma by response of serum α-fetoprotein to entecavir therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:1175.
94. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. J Hepatol. 2001;34:603–5.
95. Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: the demise of a brilliant star. Gastroenterology. 2009;137:26–9.
96. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Hamada M, Kosaka Y, Nakano T. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. Hepatology. 1995;22:802–7.
97. Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2005;43:1007–12.
98. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2003;125:89–97.
99. Shen Q, Fan J, Yang X-R, Tan Y, Zhao W, Xu Y, et al. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. Lancet Oncol. 2012;13:817–26.
100. 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. J Hepatol. 2016;65:727–33.
101. Zanetto A, Shalaby S, Vitale A, Mescoli C, Ferrarese A, Gambato M, et al. Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals. Liver Transplant. 2017;23:1103.
102. Ogata F, Kobayashi M, Akuta N, Osawa M, Fujiyama S, Kawamura Y, et al. Outcome of All-Oral Direct-Acting Antiviral Regimens on the Rate of Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1-Related Chronic Liver Disease. Oncology. 2017;93:92–8.
103. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. J Hepatol. 2017;66:1138.
104. Yang H-I, Yuen M-F, Chan HL-Y, Han K-H, Chen P-J, Kim D-Y, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. Lancet Oncol. 2011;12:568–74.
105. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol. 2008;48:335–52.
106. 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. Gastroenterology. 2009;136:138–48.
107. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med. 1999;131:174–81.
108. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. Gastroenterology. 2012;142:1293–302.
109. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. J Hepatol. 2012;56:696–703.
110. 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. J Hepatol. 2012;56:103–8.
111. 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.
112. 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.
113. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:1573–84.
114. Wong GL-H, Chan HL-Y, Wong CK-Y, Leung C, Chan CY, Ho PP-L, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol. 2014;60:339–45.
115. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. Hepatology. 2015;61:1851.
116. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. J Clin Gastroenterol. 2008;42:839–43.
117. Nahon P, Sutton A, Rufat P, Ziol M, Akouche H, Laguillier C, et al. Myeloperoxidase and superoxide dismutase 2 polymorphisms comodulate the risk of hepatocellular carcinoma and death in alcoholic cirrhosis. Hepatology. 2009;50:1484.
118. Tarhuni A, Guyot E, Rufat P, Sutton A, Bourcier V, Grando V, et al. Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2014;61:342–50.
119. Mancebo A, González-Diéguez ML, 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. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;11:95–101.
120. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HLA, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. Gut. 2016;65:321–9.
121. Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, et al. Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. Intern Med. 2013;52:1553.
122. Roskams T, Kojiro M. Pathology of Early Hepatocellular Carcinoma: Conventional and Molecular Diagnosis. Semin Liver Dis. 2010;30:17–25.
123. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. Hepatology. 1999;30:889–93.
124. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. Ann Surg. 2001;234:206–9.
125. 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.
126. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Gut. 2010;59:638–44.
127. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. Am J Gastroenterol. 2010;105:599–609.
128. Khalili KT, Kim TK, Jang H-J, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. J Hepatol. 2011;54:723–8.
129. Kim SE, Lee HC, Shim JH, Park HJ, Kim KM, Kim PN, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses larger than 2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. Liver Int. 2011;31:1468.
130. Forner A, Vilana R, Bianchi L, Rodríguez-Lope C, Reig M, García-Criado MA, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules. J Hepatol. 2015;62:150–5.
131. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001;35:421–30.
132. 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. Abdom Radiol (NY). 2016;41:71–90.
133. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2018;67:401–21.
134. 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.
135. Yoon JH, Lee JM, Lee YJ, Lee KB, Han JK. Added Value of sequentially performed gadoxetic acid-enhanced liver MRI for the diagnosis of small (10-19 mm) or atypical hepatic observations at contrast-enhanced CT: A prospective comparison. J Magn Reson Imaging. 2019;49:574–87.
136. He X, Wu J, Holtorf A-P, Rinde H, Xie S, Shen W, et al. Health economic assessment of Gd-EOB-DTPA MRI versus ECCM-MRI and multi-detector CT for diagnosis of hepatocellular carcinoma in China. PLoS One. 2018;13:e0191095.
137. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist Eovist: What to expect? J Hepatol. 2012;57:421–9.
138. Joo I, Lee JM. Recent Advances in the Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Value of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI. Liver Cancer. 2016;5:67–87.
139. Choi SH, Byun JH, Lim Y-S, Yu E, Lee SJ, Kim SY, et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma ≤3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Hepatol. 2016;64:1099.
140. Wang Y-C, Chou C-T, Lin C-P, Chen Y-L, Chen Y-F, Chen R-C. The value of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in characterizing cirrhotic nodules with atypical enhancement on Gd-DTPA-enhanced MR images. PLoS One. 2017;12:e0174594.
141. Renzulli M, Biselli M, Brocchi S, Granito A, Vasuri F, Tovoli F, et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm. Gut. 2018;67:1674.
142. Bartolozzi C, Battaglia V, Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Pollina LE, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis:

correlation with histological findings on explanted livers. Abdom Imaging. 2013;38:290–6.
143. Zhang T, Huang Z-X, Wei Y, Jiang H-Y, Chen J, Liu X-J, et al. Hepatocellular carcinoma: Can LI-RADS v2017 with gadoxetic-acid enhancement magnetic resonance and diffusion-weighted imaging improve diagnostic accuracy? World J Gastroenterol. 2019;25:622–31.
144. Kim BR, Lee JM, Lee DH, Yoon JH, Hur BY, Suh KS, et al. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging versus multidetector CT in the detection of dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma. Radiology. 2017;285:134–46.
145. Min JH, Kim JM, Kim YK, Kang TW, Lee SJ, Choi GS, et al. Prospective intraindividual comparison of MRI with gadoxetic acid and extracellular contrast for diagnosis of hepatocellular carcinomas using the liver imaging reporting and data system. Hepatology. 2018;68:2254.
146. Ayuso C, Forner A, Darnell A, Rimola J, García-Criado Á, Bianchi L, et al. Prospective evaluation of gadoxetic acid magnetic resonance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in newly detected nodules ≤ 2 cm in cirrhosis. Liver Int. 2019;39:1281.
147. Paisant A, Vilgrain V, Riou J, Oberti F, Sutter O, Laurent V, et al. Comparison of extracellular and hepatobiliary MR contrast agents for the diagnosis of small HCCs. J Hepatol. 2020;72:937–45.
148. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68:723–50.
149. Joo I, Lee JM, Lee DH, Jeon JH, Han JK, Choi BI. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout? Eur Radiol. 2015;25:2859.
150. Davenport MS, Caoili EM, Kaza RK, Hussain HK. Matched within-patient cohort study of transient arterial phase respiratory motion–related artifact in MR imaging of the liver: gadoxetate disodium versus gadobenate dimeglumine. Radiology. 2014;272:123–31.
151. Furlan A, Close ON, Borhani AA, Wu YH, Heller MT. Respiratory-motion artefacts in liver MRI following injection of gadoxetate disodium and gadobenate dimeglumine: an intra-individual comparative study in cirrhotic patients. Clin Radiol. 2017;72:93.
152. Luetkens JA, Kupczyk PA, Doerner J, Fimmers R, Willinek WA, Schild HH, et al. Respiratory motion artefacts in dynamic liver MRI: a comparison using gadoxetate disodium and gadobutrol. Eur Radiol. 2015;25:3207.
153. Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, De Lope CR, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. Hepatology. 2010;51:2020.
154. Galassi M, Iavarone M, Rossi S, Bota S, Vavassori S, Rosa L, et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. Liver Int. 2013;33:771–9.
155. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, De Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2009;50:791–8.
156. Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, Galassi M, Sangiovanni A, Venerandi L, et al. Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2013;58:1188–93.
157. Piscaglia F, Wilson SR, Lyshchik A, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang H-J, et al. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. Ultraschall Med. 2017;38:320–4.
158. Wildner D, Bernatik T, Greis C, Seitz K, Neurath MF, Strobel D. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients - early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial. Ultraschall Med. 2015;36:132–9.
159. Li R, Yuan M-X, Ma K-S, Li X-W, Tang C-L, Zhang X-H, et al. Detailed analysis of temporal features on contrast enhanced ultrasound may help differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in cirrhosis. PLoS One. 2014;9:e98612.
160. American College of Radiology. CEUS-LI-RADS version, 2017. 2017, https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/CEUS-LI-RADS-2017-Core.pdf.
161. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter restropective study of 1,006 nodules. J Hepatol. 2018;68:485–92.
162. Shin SK, Choi DJ, Kim JH, Kim YS, Kwon OS. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small (≤ 3cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma. Medicine (Baltimore). 2018;97:e12781.
163. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N'Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. Liver Int. 2017;37:1515.
164. Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. J Hepatol. 2012;56:1317.
165. American College of, Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System version, 2018. 2018, https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf.
166. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. Radiology. 2018;289:816–30.
167. 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.
168. 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.
169. Ren A-H, Zhao P-F, Yang D-W, Du J-B, Wang Z-C, Yang Z-H. Diagnostic performance of MR for hepatocellular carcinoma based on LI-RADS v2018, compared with v2017. J Magn Reson Imaging. 2019;50:746–55.
170. Van Der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh J-P, Bashir MR, et al. Accuracy of the liver imaging reporting and data system in computed tomography and magnetic resonance image analysis of hepatocellular carcinoma or overall malignancy-a systematic review. Gastroenterology. 2019;156:976–86.
171. Bruix J, Ayuso C. Diagnosis of hepatic nodules in patients at risk for hepatocellular carcinoma: LIRADS probability vs. certainty. Gastroenterology. 2019;156:860–2.
172. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, Beers BV, Vilgrain V. Imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. J Hepatol. 2011;55:126–32.
173. Park M-S, Kim S, Patel J, Hajdu CH, Do RKG, Mannelli L, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. Hepatology. 2012;56:140–8.
174. Lopci E, Torzilli G, Poretti D, De Neto LJS, Donadon M, Rimassa L, et al. Diagnostic accuracy of 11C-choline PET/CT in comparison with CT and/or MRI in patients with hepatocellular carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:1399.
175. Cho Y, Lee DH, Lee YB, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, et al. Does 18F-FDG positron emission tomography-computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? PLoS One. 2014;9:e105679.
176. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsuppawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsa P. Diagnosis of hepatocellular carcinoma using C11 Choline PET/CT: comparison with F18 FDG ContrastEnhanced MRI and MDCT. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17:3569–73.
177. Cartier V, Crouan A, Esvan M, Oberti F, Michalak S, Gallix B, et al. Suspicious liver nodule in chronic liver disease: Usefulness of a second biopsy. Diagn Interv Imaging. 2018;99:493–9.
178. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. Gastroenterology. 2006;131:1758–67.
179. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morenghi E, et al. Diagnostic value of HSP70 Glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. Hepatology. 2007;45:725–34.
180. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2009;50:746–54.
181. Cai M-Y, Tong Z-T, Zheng F, Liao Y-J, Wang Y, Rao H-L, et al. EZH2 protein: a promising immunomarker for the detection of hepatocellular carcinomas in liver needle biopsies. Gut. 2011;60:967–76.
182. 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.
183. Caturelli E, Biasini E, Bartolucci F, Facciorusso D, Decembrino F, Attino V, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: utility of repeat ultrasound-guided biopsy after unsuccessful first sampling. Cardiovasc Intervent Radiol. 2002;25:295–9.
184. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. Cancer Treat Rev. 2007;33:437–47.
185. Sherman M, Bruix J. Biopsy for liver cancer: how to balance research needs with evidence-based clinical practice. Hepatology. 2015;61:433–6.
186. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? Am J Gastroenterol. 2006;101:524–32.
187. Mueller SB, Micke O, Herbst H, Schaefer U, Willich N. Alpha-fetoprotein-positive carcinoma of the pancreas: a case report. Anticancer Res. 2005;25(3A):1671.
188. Ishikawa K, Sasaki A, Haraguchi N, Yoshikawa Y, Mori M. A case of an alpha-fetoprotein-producing intrahepatic cholangiocarcinoma suggests probable cancer stem cell origin. Oncologist. 2007;12:320–4.
189. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60:646–9.
190. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000;31:864–71.
191. 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. J Clin Oncol. 2015;33:550–8.
192. 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.

193. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? Eur J Cancer. 1992;28A(8-9):1328.
194. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391(10127):1301.
195. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis. 1999;19:329–38.
196. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, Bruix J, Sherman M, Omata M, et al. World Gastroenterology Organisation Guideline Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. J Gastrointestin Liver Dis. 2010;19:311–7.
197. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29 Supplement 4:iv238–55.
198. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxí A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2010;51:1274–83.
199. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, 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. 2012;32:348–59.
200. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2014;111:255–64.
201. Bruix J, da Fonseca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:617–30.
202. Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodriguez-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.
203. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000;191:38–46.
204. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. J Hepatol. 2000;32 1 Suppl:208–24.
205. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, Del Gaudio M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17 2 Suppl:119–29.
206. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology. 1996;111:1018–22.
207. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2008;134:1908–16.
208. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. Hepatology. 2015;62:440–51.
209. 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. Ann Surg. 2012;256:706–12, discussion 712-3.
210. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. Hepatology. 2012;55:132–40.
211. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Liccioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. Hepatology. 2016;63:839–49.
212. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. HPB (Oxford). 2014;16:357–65.
213. Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. J Hepatol. 2015;63:643–50.
214. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, et al. Adjuvant Immunotherapy With Autologous Cytokine-Induced Killer Cells for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2015;148:1383–91.
215. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, et al. Sustained efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma: an extended 5-year follow-up. Cancer Immunol Immunother. 2019;68:23–32.
216. 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 Transplant. 2004;10:534–40.
217. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334:693–9.
218. Ecker BL, Hoteit MA, Forde KA, Hsu CC, Reddy KR, Furth EE, et al. Patterns of Discordance Between Pretransplant Imaging Stage of Hepatocellular Carcinoma and Posttransplant Pathologic Stage: A Contemporary Appraisal of the Milan Criteria. Transplantation. 2018;102:648–55.
219. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. Hepatology. 2015;61:1968.
220. Yao FY, Fidelman N. Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand with tumor down-staging? Hepatology. 2016;63:1014.
221. 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.
222. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. Hepatology. 2015;62:158–65.
223. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transplant. 2013;19:634–45.
224. 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.
225. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, De la Rosa G, Bilbao I, Colmenero J, et al. Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation. Transplantation. 2020, 10.1097/T.P.0000000000003281 [Epub ahead of print].
226. 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 Oncol. 2009;10:35–43.
227. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death Following Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2018;154:128–39.
228. Soule E, Lamsal S, Lall C, Matteo J. Eye Opener to EtOH Ablation for Juxta-Cardiac Hepatocellular Carcinoma. Gastrointest Tumors. 2019;5(3-4):109–16.
229. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology. 1999;210:655–61.
230. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology. 2003;228:235–40.
231. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. Gastroenterology. 2004;127:1714–23.
232. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. Gut. 2005;54:1151–6.
233. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2005;129:122–30.
234. 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 Gastroenterol. 2009;104:514–24.
235. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology. 2009;49:453–9.
236. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocelullar carcinoma: a meta-analysis. J Hepatol. 2010;52:380–8.
237. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology. 2003;226:441–51.
238. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. Am J Gastroenterol. 2012;107:569–77.
239. Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. Hepatology. 2011;53:136–47.
240. Huang S, Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, et al. Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. Eur J Radiol. 2014;83:552–8.
241. Yu J, Yu XL, Han ZY, Cheng ZG, Liu FY, Zhai HY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. Gut. 2017;66:1172.
242. Francica G, Petrolati A, Di Stasio E, Pacella S, Stasi R, Pacella CM. Effectiveness, safety, and local progression after percutaneous laser ablation for hepatocellular carcinoma nodules up to 4 cm are not affected by tumor location. AJR Am J Roentgenol. 2012;199:1393.
243. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2015;61:1579.

244. Ng KKC, Poon RTP, Chan SC, Chok KSH, Cheung TT, Tung H, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. Ann Surg. 2011;253:981–7.
245. Cheng RG, Bhattacharya R, Yeh MM, Padia SA. Irreversible Electroporation Can Effectively Ablate Hepatocellular Carcinoma to Complete Pathologic Necrosis. J Vasc Interv Radiol. 2015;26:1184.
246. 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.
247. 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. J Hepatol. 2013;58:724–9.
248. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16:54–1344.
249. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2006;243:321–8.
250. 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. Ann Surg. 2010;252:903–12.
251. 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. J Hepatol. 2012;57:794–802.
252. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. Radiology. 2012;262:1022–33.
253. Takayama T, Makuuchi M, Hasegawa K. Single HCC. smaller than 2 cm: surgery or ablation? surgeon's perspective. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17:422–4.
254. Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56:412–8.
255. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 2017;104:1775.
256. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. Hepatology. 2010;51:1284–90.
257. 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. J Hepatol. 2013;59:300–7.
258. Raoul J-L, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. Cancer Treat Rev WB Saunders. 2019;72:28–36.
259. Raoul J-L, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. Cancer Treat Rev. 2011;37:212–20.
260. Castells A, Bruix J, Ayuso C, Bru C, Montanya X, Boix L, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. J Hepatol. 1995;22:410–5.
261. Llovet JM, Real MI, Montana 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.
262. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2002;35:1164–71.
263. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology. 2003;37:429–42.
264. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11:525–35.
265. Forner A, Da Fonseca LG, Díaz-González Á, Sanduzzi-Zamparelli M, Reig M, Bruix J. Controversies in the management of hepatocellular carcinoma. JHEP Reports. 2019;1:17–29.
266. 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. J Hepatol. 2007;46:474–81.
267. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Interv Radiol. 2010;33:41–52.
268. 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.
269. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. J Hepatol. 2015;62:855–62.
270. Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. J Hepatol. 2014;60:118–26.
271. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. Hepatology. 2011;54:2238.
272. 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. J Hepatol. 2016;64:1090–8.
273. 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;60:707–1697.
274. Kudo M, Cheng A-L, Park J-W, Park JH, Liang P-C, Hidaka H, et al. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENTAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3:37–46.
275. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. Hepatology. 2008;47:71–81.
276. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. Hepatology. 2010;52:1741–9.
277. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology. 2010;138:52–64.
278. 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.
279. 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.
280. Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. Hepatology. 2018;68:1429.
281. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy 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 Oncol. 2017;18:1624.
282. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol. 2018;36:1913.
283. Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2019;71:1164.
284. 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. Gastroenterology. 2011;140:497–507, e2.
285. 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. Gastroenterology. 2016;151:1155–63.
286. Garlipp B, de Baere T, Damm R, Irmscher R, van Buskirk M, Stübs P, et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. Hepatology. 2014;59:1864.
287. Casadei Gardini A, Tamburini E, Iñarrairaegui M, Frassineti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. Onco Targets Ther. 2018;11:7315–21.
288. 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 Interv Radiol. 2015;38:352–60.
289. Kolligs FT, Bilbao JI, 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 Int. 2015;35:1715.
290. Sancho L, Rodriguez-Fraile M, Bilbao JI, Beorlegui Arteta C, Iñarrairaegui M, Moran V, et al. Is a Technetium-99m Macroaggregated Albumin Scan Essential in the Workup for Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90? An Analysis of 532 Patients. J Vasc Interv Radiol. 2017;28:1536.
291. Schaub SK, Hartvigson PE, Lock MI, Høyer M, Brunner TB, Cardenes HR, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Trends and Controversies. Technol Cancer Res Treat. 2018;17:1–19.
292. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391(10126):1163–73.
293. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020;382:1894–905.

294. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10064):56–66.
295. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379:54–63.
296. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:282–96.
297. Yau T, Park JW, Finn R, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs. sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol. 2019;30:v874–5.
298. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, 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;6736:1–11.
299. Finn RS, Baek-Yeol Ryoo Ç, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs. best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol. 2019;37 15_suppl:4004.
300. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19:940–52.
301. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracian AC, Acosta-Rivera M, et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. J Clin Oncol. 2019;37 4_suppl:327.
302. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. J Clin Oncol. 2013;31:3501.
303. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, 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. J Clin Oncol. 2013;31:3517–24.
304. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2013;31:4067–75.
305. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, 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. J Clin Oncol. 2013;31:3509–16.
306. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattan S, Kang Y-K, Lim HY, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA. 2014;312:57–67.
307. 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. J Clin Oncol. 2015;33:559–66.
308. Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y, Yen C-J, Poon R, Pastorelli D, et al. 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 Oncol. 2015;16:859–70.
309. Abou-Alfa G, Niedzwieski D, Knox JJ, Kaubisch A, Posey JA, Tan B, et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). J Clin Oncol. 2016;34. Abstract 192.
310. Kudo M, Moriguchi M, Numata K, Hidaka H, Tanaka H, Ikeda M, et al. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2:407–17.
311. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. Lancet Oncol. 2018;19:682–93.
312. Abou-Alfa GK, Qin S, Ryoo BY, Lu SN, Yen CJ, Feng YH, et al. Phase III randomized study of second line ADI-PEG 20 plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Ann Oncol. 2018;29:1402.
313. Vogel A, Saborowski A. Current strategies for the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Treat Rev. 2020;82:101946.
314. Merchante N, Ibarra S, Revollo B, Rodríguez-Arrondo F, Merino E, Delgado-Fernández M, et al. Real-life experience with sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. AIDS. 2017;31:89–95.
315. Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, Sanduzzi-Zamparelli M, Bhoori S, Amaddeo G, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Am J Transplant. 2019;19:3176.
316. Díaz-González Á, Sanduzzi-Zamparelli M, da Fonseca LG, Di Costanzo GG, Alves R, Iavarone M, et al. International and multicenter real-world study of sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma under dialysis. Liver Int. 2020;40:1467.
317. Ponziani FR, Bhoori S, Germini A, Bongini M, Flores M, Sposito C, et al. Inducing tolerability of adverse events increases sorafenib exposure and optimizes patient's outcome in advanced hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2016;36:1033.
318. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llarch N, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. J Hepatol. 2014;61:318–24.
319. 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;16:263–8.
320. Díaz-González Á, Sanduzzi-Zamparelli M, Sapena V, Torres F, LLarch N, Iserte G, et al. Systematic review with meta-analysis: the critical role of dermatological events in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49:482–91.
321. Bruix J, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Yokosuka O, et al. Hand-foot skin reaction (HFSR) and overall survival (OS) in the phase 3 RESORCE trial of regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib. J Clin Oncol. 2018;36 Suppl 4:412.
322. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:378–90.
323. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:25–34.
324. 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.
325. Reig M, Galle PR, Kudo M, Finn RS, Llovet JM, Schelman WR, et al. Pattern of progression in advanced HCC treated with ramucirumab/placebo: Results from two randomized phase III trials (REACH/REACH-2). J Clin Oncol. 2020;38 Suppl 4. Abstract 544.
326. Mann J, Reeves HL, Feldstein AE. Liquid biopsy for liver diseases. Gut. 2018;67:2204.
327. Sun C, Liao W, Deng Z, Li E, Feng Q, Lei J, et al. The diagnostic value of assays for circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96:e7513.
328. Guo W, Sun Y-F, Shen M-N, Ma X-L, Wu J, Zhang C-Y, et al. Circulating Tumor Cells with Stem-Like Phenotypes for Diagnosis Prognosis, and Therapeutic Response Evaluation in Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res. 2018 My;24:2203.
329. D'Avola D, Villacorta-Martin C, Martins-Filho SN, Craig A, Labgaa I, von Felden J, et al. High-density single cell mRNA sequencing to characterize circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2018;8:11570.
330. Li J, Han X, Yu X, Xu Z, Yang G, Liu B, et al. Clinical applications of liquid biopsy as prognostic and predictive biomarkers in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. J Exp Clin Cancer Res. 2018;37:213.
331. Liao W, Yang H, Xu H, Wang Y, Ge P, Ren J, et al. Noninvasive detection of tumor-associated mutations from circulating cell-free DNA in hepatocellular carcinoma patients by targeted deep sequencing. Oncotarget. 2016;7:40481–90.
332. Iida M, Iizuka N, Sakaida I, Moribe T, Fujita N, Miura T, et al. Relation between serum levels of cell-free DNA and inflammation status in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Oncol Rep. 2008;20:761–5.
333. Tokuhisa Y, Iizuka N, Sakaida I, Moribe T, Fujita N, Miura T, et al. Circulating cell-free DNA as a predictive marker for distant metastasis of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2007;97:1399.
334. Labgaa I, Villacorta-Martin C, D'Avola D, Craig AJ, von Felden J, Martins-Filho SN, et al. A pilot study of ultra-deep targeted sequencing of plasma DNA identifies driver mutations in hepatocellular carcinoma. Oncogene. 2018;37:3740.
335. Su Y-H, Kim AK, Jain S. Liquid biopsies for hepatocellular carcinoma. Transl Res. 2018;201:84–97.
336. Ng CKY, Di Costanzo GG, Terracciano LM, Piscuoglio S, Circulating Cell-Free DNA. in Hepatocellular Carcinoma: Current Insights and Outlook. Front Med. 2018;5:78.
337. Xu R-H, Wei W, Krawczyk M, Wang W, Luo H, Flagg K, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. Nat Mater. 2017;16:1155.
338. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018;359:926–30.
339. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker.
340. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1446.
341. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2012;18:2290–300.
342. Raoul J-L, Kudo M, Finn RS, Edeline J, Reig M, Galle PR. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. Cancer Treat Rev. 2018;68:16–24.
343. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:1995–2004.
344. Nault JC, de Reynies A, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. Gastroenterology. 2013;145:176–87.

345. Pinyol R, Montal R, Bassaganyas L, Sia D, Takayama T, Chau GY, et al. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial. Gut. 2019;68:1065–75.
346. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. Cell. 2017;168:584–99.
347. Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:599–616.
348. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault J-C, Llovet JM. The genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2015;149:1226–39.
349. Teufel M, Seidel H, Köchert K, Meinhardt G, Finn RS, Llovet JM, et al. Biomarkers Associated With Response to Regorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2019;156:1731–41.
350. Sangro B, Melero I, Wadhawan S, Finn RS, Abou-Alfa GK, Cheng AL, et al. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2020;73:1460–9.