

PÁGINA DE TÍTULO:

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

Autores: Federico Piñero, Mario Tanno, Gabriel Aballay Soterías, Eduardo Fassio, Andrés Ruf, Melisa Dirchwolf, Silvia Borzi, Nora Fernández, Ezequiel Ridruejo, Valeria Descalzi, Margarita Anders, Guillermo Mazzolini, Guillermo Eiselle, Virginia Reggiardo, Sebastián Marciano, Florencia Perazzo, Juan Carlos Spina, Lucas McCormack, Martín Maraschio, Cecilia Lagues, Adrián Gadano, Federico Villamil, Marcelo Silva, Beatriz Ameigeiras y la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, Argentina*.

Datos de contacto:

A.A.E.E.H

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

Tel/Fax: +54 114 893 2787.

E-mail: secretaria@aaeeh.org.ar

***Panel de co-autores de la guía de práctica clínica y comisión directiva AAEEH.**

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

Abreviaturas.

ALT: alanina amino transferasa;

AST: aspartato amino transferasa;

AUROC: área bajo la curva;

CR: respuesta completa radiológica;

DCR: control radiológico global de enfermedad;
FGF: factor de crecimiento derivado de fibroblastos;
HCC: hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular;
HBV: hepatitis B virus;
HCV hepatitis C virus;
IC: intervalo de confianza del 95%,
HR: hazard ratio;
LR: likelihood ratio o índice de verosimilitud;
OR: odds ratio;
ORR: respuesta radiológica objetivable;
RR: riesgo relativo;
RRR: reducción relativa de riesgo;
RA: riesgo absoluto;
HGNA: hígado graso no alcohólica;
ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado;
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas;
PEI: alcoholización percutánea;
PR: respuesta parcial radiológica;
RFA: ablación por radiofrecuencia;
RNM: resonancia nuclear magnética;
RQ: resección quirúrgica.
TAC: tomografía axial computada;
TACE: quimioembolización transarterial;
TARE: radioembolización;
TH: trasplante hepático;
VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular;

Introducción.

Con el advenimiento de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas del hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HCC) en los últimos dos años, se propone desde la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (A.A.E.E.H) la confección de la guía de práctica clínica para la prevención, la vigilancia, el diagnóstico, estadificación y tratamiento de pacientes con HCC, teniendo en cuenta el Consenso Argentino de Hepatocarcinoma del año 2015 junto con las recomendaciones de un panel de expertos [1].

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

Materiales y Métodos.

La presente guía de práctica clínica se confeccionó mediante el trabajo conjunto de expertos en distintas áreas de interés convocados desde la A.A.E.E.H desde mayo a noviembre del 2018. Un comité independiente realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en paralelo a aquella evaluada e incluida por cada grupo de expertos. La búsqueda fue realizada prioritariamente en Medline-Pubmed, mediante sistema MESH y a través de otros buscadores como Trip-database y Lilacs. Las búsquedas se realizaron de manera sistemática mediante palabras clave, intentando responder distintas preguntas clínicas estructuradas en población, intervención/exposición, comparador y resultados (PICO). Se incluyeron para el análisis metarregresiones, revisiones sistemáticas y metanálisis, estudios de intervención controlada y no controlada y estudios observacionales. Asimismo, se incluyeron guías y consensos de otras entidades. Se excluyeron revisiones bibliográficas, reporte o serie de casos y publicaciones de resúmenes solos sin manuscritos completos (abstracts).

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

La calidad de la evidencia se clasificaron acorde al sistema GRADE (*Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) en calidad alta, moderada, baja y muy baja [2,3] y también considerando guías para ECCA [4], revisiones sistemáticas [5] y estudios observacionales [6](Tabla 1).

Finalmente, para la elaboración final del grado de recomendación, se contempló las recomendaciones enviadas por cada grupo de expertos en consenso con el grupo coordinador general y acorde a la calidad de la evidencia antes mencionada. Se excluyeron de las recomendaciones enviadas por los expertos cualquier indicio de conflicto de interés o recomendación subjetiva no sustentada en datos objetivos de la literatura.

Acorde a GRADE, se elaboró el grado de recomendación final, la dirección y la fuerza de las recomendaciones según a) balance entre riesgo y beneficio de las intervenciones, b) precisión de las estimaciones acorde a las medidas de efecto y los intervalos de confianza, c) valores y preferencias de los pacientes y d) el costo de las intervenciones. Como términos generales se utilizó para recomendaciones fuertes "*se recomienda*" y para las recomendaciones débiles o condicionales "*se sugiere*". Tanto las recomendaciones fuertes o débiles se las ordenó "*a favor*" o "*en contra*" de una intervención [2].

1. Epidemiología. Impacto en salud pública.

El hepatocarcinoma (HCC) representa un problema creciente para la salud en todo el mundo. El cáncer hepático primario es el quinto cáncer en frecuencia a nivel global pero asciende al segundo lugar entre las causas de muerte, con más de 800.000 muertes por año [7,8].

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

Se espera que la incidencia del HCC en el mundo tenga un pico para el 2030 con un aumento de la incidencia prioritariamente a expensas del aumento de casos secundarios

a EGNH [11-14], decremento de casos nuevos por HBV o HCV y estabilidad del número de casos secundario a consumo crónico de alcohol [15,16].

La problemática del HCC en nuestro país es poco conocida. Se estima que en nuestro país la densidad de incidencia es menor de 5.6 por 100.000 personas/año, lo que equivale a rangos intermedios de incidencia anual comparativa respecto a otras regiones del mundo [7].

1.1.Etiologías.

El carcinoma hepatocelular asienta prioritariamente en más del 90% de los casos, sobre pacientes con hepatopatía crónica avanzada con cirrosis establecida [7,17]. Tanto en Norteamérica como en Europa, las principales etiologías de HCC son la hepatitis C y la cirrosis alcohólica, seguidos por HGNA [11-13,18,19]. Por otro lado, en países Asiáticos, el principal factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer es la infección crónica de la HBV, en donde esta infección es endémica.

En Latino América, existen relativamente pocos datos acerca de las etiologías del HCC, evaluadas desde un marco global regional. En un estudio de cohorte prospectivo, liderado por E Fassio, la etiología global más frecuente en este estudio fue la HCV en el 36.6%, seguida del consumo crónico de alcohol 20.4%, la cirrosis criptogénica 14.6%, la HBV 10.8% y el HGNA 4.6% [20]. En Brasil, la HBV es causal frecuente etiológico, sobre todo en zona Amazónica [21], mientras que en otros países, como en Chile, el alcohol y el HGNA son etiologías más prevalentes. En otro estudio Latino Americano, la HCV y el consumo cónico de alcohol, seguidas por la HBV son las principales causas de HCC en la región [22]. En Argentina, los estudios efectuados han mostrado rasgos demográficos similares a los descritos en Occidente, con género masculino en 72-75% y mediana de edad al diagnóstico de 62 años [23,24]. En estudios más recientes, la cirrosis por HGNA ha ocupado el 3º lugar, desplazando a la hepatitis B y con una prevalencia relativa creciente [24].

1.2.Población en riesgo para el desarrollo de HCC.

Los pacientes que están en mayor riesgo de presentar HCC son los portadores de hepatitis B crónica, hepatitis C con fibrosis avanzada (F3 o F4) y los pacientes cirróticos de cualquier etiología. El riesgo anual estimado en estos escenarios supera el 1.5%. Si bien se ha descrito casos de HCC en distintas hepatopatías crónicas en ausencia de cirrosis (F4), la estimación del riesgo anual en estas circunstancias es incierto [15,16].

El riesgo de HCC en HCV depende prioritariamente de la persistencia de la infección [25-27], del grado de fibrosis hepática [28,29] y de la presencia hipertensión portal [30].

Existen distintos mecanismos de carcinogénesis de la HCV pero pareciera que el desarrollo de HCC en esta población depende del estado de inflamación crónica y fibrosis hepática [31]. La presencia de hipertensión portal clínicamente significativa con várices esófago-gástricas y recuento de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ han sido variables independientes asociadas al desarrollo de HCC en ECCAs [28,32]. El riesgo del desarrollo de HCC disminuye pero no se elimina completamente luego de la erradicación del virus con el tratamiento antiviral, sobre todo en pacientes con fibrosis avanzada F3 o F4, tanto en tratados con esquemas de Interferón [25-27], como en aquellos con tratamiento con drogas antivirales de acción directa [33-37].

El virus de la HBV tiene potencial carcinogénesis independientemente del grado de fibrosis. Sin embargo, en portadores crónicos del HBV sin fibrosis avanzada, el riesgo es difícil de individualizar y estimar. La presencia de Age+, la persistencia de actividad inflamatoria y niveles de ALT elevados, la carga viral elevada en Age-, mutantes pre Core y la presencia de fibrosis avanzada F3 o F4, son factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de HCC [38]. Una carga viral elevada se asoció con mayor riesgo de HCC, particularmente en Age negativos (estudio REVEAL)[38]. La cuantificación de niveles de AgS podría ser otra variable para estratificación de riesgo de desarrollar HCC [39], pero este efecto sólo se ha observado en aquellos pacientes con Age- y niveles bajos de DNA viral ($<2000 \text{ UI/ml}$)[40]. Por otro lado, ciertos genotipos como el C y mutante pre-Core han sido asociadas a mayor riesgo de HCC [41]. Varios scores que estratifican el riesgo de HCC en HBV crónica y en ausencia de fibrosis avanzada han sido descritos en Oriente como el REACH score (edad, niveles de ALT, niveles de HBV DNA y status AgE) [42]. En otro estudio de cohorte prospectiva, se evaluó el uso de elastografía para la estratificación del riesgo acorde a valores de kPa: LSM $>8 \text{ kPa}$ HR 4.1 (IC 95% 1.4;15.6), $>13 \text{ kPa}$ HR 4.7 (IC 1.4;15.6), $>18 \text{ HR}$ 5.5 (IC 95% 1.5;20.0) y $>23 \text{ HR}$ 6.6 (IC 95% 1.8;23.8)[43]. Finalmente, en portadores inactivos de la HBV el riesgo pareciera ser bajo, excepto en aquellos que llegan a este estado de historia de la enfermedad con fibrosis avanzada F3 o F4 [44]. Por otro lado, en Occidente, el único score validado es el PAGE-B, que incluye variables como la edad, el género y el recuento de plaquetas [45]. La incidencia acumulativa a 5 años de HCC en pacientes bajo tratamiento con Entecavir o Tenofovir durante al menos por un año fue de 0%, 3% y 17% en pacientes con score ≤ 9 , 10-17 y ≥ 18 , respectivamente. El score es útil para descartar con seguridad el riesgo de desarrollar HCC con un score ≤ 9 puntos, pero no para estimar el riesgo en aquellos que presentan un score mayor [46].

En relación a la asociación del consumo crónico de alcohol y el desarrollo de HCC, se ha observado que el desarrollo de este cáncer en el contexto de alcoholismo crónico no es

independiente a la presencia de cirrosis [47]. Si bien al consumo crónico de alcohol se ha establecido como co-factor de riesgo en otras hepatopatías [48-50], el HCC en etilistas crónicos habitualmente se desarrolla en contextos de fibrosis avanzada [51]. Es importante aclarar que en pacientes con esta adicción, la mortalidad global por el HCC es mayor pero esto es consecuencia del contexto social, menor acceso a la atención sanitaria y a la mayor frecuencia de otras comorbilidades [52,53].

Una etiología del HCC con mayor crecimiento en las últimas décadas es el HGNA, en contexto de una pandemia mundial de síndrome metabólico, diabetes mellitus, sobrepeso y obesidad [12]. Si bien el riesgo de HCC pareciera ser inferior a la etiología viral, dado su elevada prevalencia en la población general, el número de casos incidentes a nivel mundial por HGNA pareciera en aumento en todas las regiones del mundo [11,13,18,24,54]. Si bien se han descrito HCC en HGNA en ausencia de fibrosis avanzada, la estimación real del riesgo anual en ausencia de cirrosis aun es incierto.

1.2. Medidas de prevención del desarrollo de hepatocarcinoma.

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

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

Prevención Secundaria. Se define prevención secundaria a la prevención del desarrollo de HCC, una vez ya establecido los principales factores de riesgo. Los mejores ejemplos son erradicación viral en hepatitis crónicas, la abstinencia alcohólica. Una vez instalada la cirrosis, tanto en hepatitis B [46,55-58] como en HCV [25-27,33-36], los tratamientos antivirales reducen pero no abolen completamente el riesgo de HCC [37].

Distintas revisiones sistemáticas con metanálisis demuestran que la erradicación de la HCV luego del tratamiento antiviral en la era de tratamientos con Interferón se asoció con una reducción relativa de riesgo (RRR) de 76% (IC 95% 69%-82%), con una reducción absoluta del riesgo de HCC (RRA) de 4.6% (IC 95% 4.2;5.0%) para todos los grados de fibrosis. Este efecto fue aún superior en aquellos con fibrosis F3 o F4. Por otro lado, en la era interferón, en aquellos pacientes sin erradicación viral, se evaluó el uso sostenido en el tiempo de interferón en dosis bajas en dos ECCAs con el objetivo de prevención secundaria del HCC [28]. Sin embargo, el estudio HALT-C y estudio EPIC no demostraron beneficio en la prevención 2ria de HCC [28,32,59].

Con el advenimiento de las nuevas drogas orales o antivirales de acción directa de la HCV, inicialmente se ha postulado cierta incertidumbre acerca del riesgo de HCC [60]. Posteriormente, estudios de cohorte retrospectivos con mayor poder muestral demostraron que la erradicación viral luego del tratamiento con antivirales de acción directa de la HCV tendrían una RRR del 71% respecto a aquellos sin erradicación viral post tratamiento [33]. Posteriormente, en estudios de cohorte prospectivo, se demostró los antivirales de acción directa no se asociaron a mayor riesgo de desarrollar HCC si no más bien la ausencia de respuesta virológica sostenida (RVS) luego del tratamiento con estas drogas se asoció con un incremento relativo del riesgo de HCC de 9 veces respecto a aquellos con RVS [HR 9.09 (IC 95% 5.2;16.1)][36,61,62]. Asimismo, en Europa se evidenció un decremento del 41% de enrolamientos en lista de pacientes con HCC por HCV luego de la introducción de antivirales de acción directa [35]. Tampoco se ha evidenciado una mayor progresión del HCC en pacientes en lista de trasplante hepático luego del tratamiento con antivirales de acción directa [63,64].

La historia del efecto de erradicación viral y riesgo del desarrollo de HCC también se ha explorado en HBV [46,55-58]. En un metanálisis, el tratamiento de la HBV se asoció con una RRR del 51% para el desarrollo de HCC respecto a aquellos no tratados [56]. El efecto en la reducción de la incidencia del HCC en los pacientes con cirrosis fue significativa, con una incidencia del HCC de 3.6% al primer año versus de 1.6% luego de 5 años de tratamiento continuo [46], pero el riesgo no se suprime, en particular en pacientes con fibrosis avanzada [58]. Aún falta aclarar el efecto en la disminución en el riesgo de desarrollar HCC luego de la reversión de la fibrosis con el tratamiento de la HBV o HCV [55,56]. Pareciera que los portadores inactivos de la HBV, en ausencia de fibrosis avanzada, tendrían menor riesgo de desarrollar HCC [57]. Por lo tanto, aún en portadores inactivos, el riesgo de HCC es elevado, en caso de presentar fibrosis avanzada.

Varios estudios de casos y controles, de cohorte retrospectivas y 2 meta-análisis han demostrado que el consumo de café reduciría el riesgo de HCC en pacientes con hepatitis

B, hepatitis C o alcoholismo crónico [65,66]. Sin embargo, la calidad de la evidencia, dejan cierta incertidumbre de esta intervención[66].

Una intervención importante en todo paciente con hepatopatía crónica, es la suspensión definitiva de todo y cualquier tipo de consumo de alcohol. Se ha observado un mayor riesgo y una cierta relación dosis-dependiente al consumo de alcohol y riesgo de HCC en otras hepatopatías crónicas [48,50,67,68]. Asimismo, el descenso de peso, el control metabólico de la diabetes y la instauración de hábitos dietarios saludables podrían prevenir el desarrollo de co-factores de HCC [69,70].

Prevención Terciaria. La prevención de la recurrencia del HCC en pacientes con HBV crónica ha sido establecida en distintos estudios de distinta calidad de evidencia. En estudios de cohorte retrospectivos y prospectivos se ha observado asociación entre niveles de DNA y carga viral con el desarrollo de recurrencia del HCC aún ajustando por variables de riesgo del explante quirúrgico [71,72]. En un ECCA del tratamiento con interferón alfa 2b luego de la resección quirúrgica de HCC, no se observó un efecto en la prevención de la recurrencia del HCC [73]. Por otro lado, el tratamiento sostenido con análogos nucleósidos/nucleótidos y control de la carga viral de la HBV parecieran ser efectivos en reducir el riesgo de recurrencia del HCC [74].

Como contraparte, en la HCV crónica se ha evaluado el tratamiento con interferón convencional y pegilado luego de resección quirúrgica o ablación percutánea del HCC con intención curativa en dos ECCAs [75,76]. El efecto del tratamiento antiviral con drogas antivirales de acción directa luego de tratamientos con intención curativa del HCC ha sido explorado recientemente en estudios observacionales [60,77]. Si bien se reportó inicialmente una alarmante y no esperado aumento de la recurrencia del HCC del 27.6%, en otros estudios con mayor tamaño muestral no se ha observado este efecto [78].

Recomendaciones y niveles de calidad de evidencia:

1. Todos los pacientes con cirrosis de cualquier etiología, pacientes con hepatitis B o C crónicas y con fibrosis avanzada grado 3 están en riesgo de presentar HCC con un riesgo anual estimado mayor o igual a 1,5%. Por lo tanto, se recomienda ahondar los máximos esfuerzos en identificar precozmente esta población. Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta.
2. Se recomienda fomentar la vacunación universal anti-HBV, reducir el riesgo de transmisión de HBV y HCV, disminuir el consumo excesivo de alcohol, educar a la población para atenuar la prevalencia de obesidad e hígado graso no alcohólico. Recomendación fuerte, nivel de evidencia alta.

3. Es importante indicar tratamiento etiológico de pacientes con hepatopatía crónica en forma precoz para disminuir la progresión a la fibrosis avanzada o cirrosis y el riesgo de HCC. Recomendación fuerte, nivel de evidencia alta.
4. La evidencia disponible no es suficiente para dar una recomendación a favor o en contra respecto a iniciar o no el tratamiento antiviral de la HCV con drogas de acción directa luego de tratamiento locorregional o de resección quirúrgica con intención curativa del HCC (excepto el escenario del trasplante hepático). Recomendación incierta, nivel de evidencia baja.
5. Se sugiere evaluar de manera individual el consumo de café en pacientes con hepatopatía crónica, el cual podría reducir el riesgo de HCC. Recomendación débil, nivel de evidencia baja a moderada.

2. Tamizaje rutinario del hepatocarcinoma.

2.1. Racional para implementar programas de vigilancia.

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

- 1 Es un importante problema de salud pública.
- 2 Existe una población en riesgo bien definida.
- 3 Su detección en estadios tempranos permite la posibilidad de efectuar tratamientos curativos, modificando la mortalidad global por el cáncer y evitando consecuentemente el sesgo de anticipación o lead time bias.

El tamizaje se realiza con una herramienta útil, eficaz, aceptado por médicos y pacientes, de bajo riesgo, no invasividad y de bajo costo. La recomendación y el grado de evidencia para la vigilancia del HCC en pacientes no cirróticos es incierta, no existiendo adecuada calidad de la evidencia, exceptuando aquellos pacientes con HBV y HCV crónica antes mencionados. Al considerar otras etiologías de hepatopatía crónica, la racionalidad de incluir en la vigilancia a pacientes con hepatopatías crónicas progresivas y fibrosis avanzada o grado 3 se basa en:

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

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

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

La evidencia disponible en relación a la reducción de la mortalidad ajustada por el sesgo de anticipación con el tamizaje rutinario del HCC aún es controvertida. Se sustenta en portadores crónicos de HBV en estudios observacionales prospectivos [79,80] y en tres ECCA de regular calidad metodológica [81-83]. En cirrosis, la evidencia se sustenta en estudios de cohorte prospectivos [84], pero principalmente retrospectivos [85-89] e incluso casos y controles [90,91]. Asimismo, se han publicado distintas revisiones sistemáticas con metanálisis con elevada heterogeneidad clínica y estadística [92,93]. Finalmente, se ha evaluado la costo-efectividad del tamizaje rutinario mediante modelos de Markov [94-99]. A pesar de esta calidad de la evidencia (de baja a moderada), en la actualidad la recomendación es fuerte a favor del tamizaje rutinario del HCC en la población en riesgo (Tabla 2).

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

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

Si bien el objetivo primario de los programas de tamizaje es la reducción de la mortalidad, un segundo objetivo debiera ser la eficacia en diagnosticar tumores en estadio inicial o temprano. En este sentido, la evidencia disponible es heterogénea [84,100-105]. El panel considera que el objetivo del tamizaje rutinario debiera ser el diagnóstico del HCC como tumor único <3 cm asintomático, en el cual se espera la mejor expectativa de vida y posibilidades terapéuticas con intención curativa [103,106].

En relación a la herramienta o test evaluada para el tamizaje rutinario del HCC, todas aquellas evaluadas incluidas la ecografía (US), la AFP, otros biomarcadores y otras modalidades de imágenes presentan elevada especificidad (>90%) pero variable sensibilidad (60-80%). El uso sistemático y rutinario de TC o RM con o sin contraste como

herramientas de tamizaje han demostrado ser menos costo-efectivos que la US semestral [107,108].

Se ha demostrado la utilidad de la ecografía hepática en un intervalo semestral como estudio de vigilancia en los pacientes con elevado riesgo de HCC en su seguimiento [103,106]. Dado a una relativa baja sensibilidad, una US con test negativo (sin hallazgo de nódulos), no permite con suficiente certeza descartar HCC. En contraparte, un test positivo demanda continuar con el algoritmo diagnóstico dado su elevada especificidad (Figura 1). Debe insistirse que la sensibilidad y especificidad de la US se contemplan en el marco de la repetición seriada en el tiempo, con un ideal de 6 meses [103,106]. Se estima que la falla de cribado de la US es del 34%, siendo mayor cuando se realiza de manera inconsistente o anual o mediante un operador inexperto [105].

De la evidencia evaluada se desprende que el uso de AFP como herramienta aislada de tamizaje rutinario es menos eficaz que la US semestral para el objetivo de diagnosticar tumores únicos <3 cm [81,90,103,106]. En segundo lugar, la combinación de US + AFP adecua algo mejor la sensibilidad pero a expensas de un detrimento de la especificidad. Esto es consecuencia de la gran heterogeneidad y falta de consenso en cuanto al corte dicotómico del valor de AFP como herramienta de tamizaje rutinario para detectar nódulos únicos <3cm. Distintos cortes dicotómicos arrojan variabilidad de la sensibilidad y especificidad: AFP >20 ng/ml: S 60% E 90%, AFP >100 ng/ml S 31% E 98.8%, AFP >200 S 22% E 99.4%, AFP >400 S 17% E 99% [90]. Asimismo, en estudios de cohorte y casos-controles anidados en ECCA, la mediana de AFP al diagnóstico de HCC fue inferior a 20 ng/ml [85,109].

De la evidencia disponible este panel sugiere la utilización del uso de AFP en conjunto con la US semestral, con la idea de solventar aquellas fallas diagnósticas pero sólo en caso de operadores no expertos. Este escenario abre incertidumbre diagnóstica, dado la falta de consenso de valores de corte de la AFP. Como herramienta clínica de tamizaje rutinario la AFP agrega utilidad marginal para el diagnóstico en etapas tempranas e idealmente nódulos únicos <3 cm. Por ejemplo, valores de AFP >200 ng/ml se han asociado a “falla al screening” más que a mejoría del proceso del tamizaje [105]. Para valores entre >20-100ng/ml existe aún incertidumbre para generar una recomendación a favor o en contra, lo cual la continuidad del algoritmo diagnóstico debiera ser individualizado (Figura 1).

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

La inconsistencia de la repetición rutinaria semestral del tamizaje del HCC es el principal factor de riesgo para la “falla en el tamizaje” [105,110,111]. En un reciente estudio de

cohorte dual realizado con datos locales sólo el 58% de los pacientes considerados de alto riesgo se encontraban bajo vigilancia; menos del 50% de los mismos fueron detectados en estadios muy tempranos o tempranos de HCC de acuerdo con la clasificación de BCLC [112]. Sin embargo, en ese registro la “falla de screening” en aquellos con ecografía semestral rutinaria fue del 32% y 26% cuando se comparó operadores locales versus no-locales al mismo centro. Asimismo, la presencia de la HCV+ OR 1.92 (IC 95% 1.23;2.88) y signos de hipertensión portal OR 1.61 (IC 95% 1.02;2.53) se asociaron a haber presentado mayores chances de haber sido tamizado rutinariamente. Sin embargo, no se han reportado factores socio-culturales vinculados al fallo en la vigilancia de HCC en Argentina

Recomendaciones (Tabla 2):

1. Se recomienda la vigilancia semestral del HCC en población en riesgo mediante la realización de una ecografía hepática, idealmente en manos de profesionales experimentados (Tabla 2). Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.
2. No se recomienda utilizar la AFP como herramienta de tamizaje rutinario en ausencia de US semestral. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.
3. No se recomienda la utilización sistemática de otras herramientas diagnósticas para el tamizaje rutinario, como por ejemplo la TC y RM. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada a alta.

3. Algoritmo propuesto de diagnóstico del hepatocarcinoma.

La aparición de un nódulo ecográfico implica el riesgo de desarrollo de HCC por lo que es necesario establecer una estrategia u algoritmo diagnóstico (Figura 1).

Ante hallazgo de nódulos ecográficos (test US positivo), el tamaño del nódulo es el primer punto a tener en cuenta, las lesiones menores a 1 cm tienen baja probabilidad de ser un HCC al momento del diagnóstico [113], por lo cual se sugiere repetir el estudio a los 3 meses y en caso de detectar cambios (aumento de tamaño) se realizará un estudio por imagen trifásico (TC o RM) con contraste endovenoso. Si el tamaño del nódulo supera o es igual a 1 cm, se deberá realizar un estudio con contraste trifásico dinámico, incluyendo fase sin contraste, fase arterial, fase portal y en tiempos tardíos [114].

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

ambos US y AFP o directamente realizar un estudio de imágenes trifásico dinámico.

La tomografía axial computada (TC) con contraste IV y la resonancia magnética abdominal (RM) con gadolinio cuatrfásicas (sin contraste, fase arterial, fase venos y fase tardía) son las opciones disponibles para el inicio de un algoritmo diagnóstico frente a la aparición de un nódulo ecográfico [114-117]. En cuanto a la elección de cual estudio realizar (TC o RM), hay estudios que demuestran que la RM tiene mayor sensibilidad a igual especificidad en lesiones de menor tamaño, comparada con la TC (62% vs 48%) y similar en nódulos mayores a 2 cm (95% vs 92%)[118,119].

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

Si luego de realizar el estudio trifásico, si el nódulo es incharacterístico, se podrá repetir el estudio contrapuesto. Ante nódulos de comportamiento vascular atípico y no concluyentes de HCC, se sugiere considerar la opción del uso de RM con contraste hepato específico. Si la lesión sigue siendo incharacterística se recomienda realizar una biopsia de dicha lesión.

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

Recomendaciones (Figura 1):

1. Se recomienda considerar como test ecográfico de tamizaje positivo (test +) cuando se observa un nódulo mayor o igual a 10 mm en la ecografía en la población en riesgo. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Ante test ecográfico positivo, realizar una TC o RNM con contraste endovenoso, trifásica dinámica. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. Ante test negativo ecográfico inicial realizado por operadores no expertos o desconocidos, se sugiere evaluar valor de AFP pareado (Figura 1). Se recomienda en estos casos, ahondar esfuerzos por repetir US con operadores expertos. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

4. Diagnóstico no invasivo del hepatocarcinoma.

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

Tanto la TC como la RM tienen similar sensibilidad para nódulos mayores de 20 mm (TC 92% y RM 95%) aunque la RM ha mostrado ser superior para nódulos menores de 20 mm con una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 83% (67% y 76% respectivamente para la TC) [118,119]. Los nódulos menores de 10 mm no deben ser considerados como focos de HCC, dado que la especificidad del diagnóstico de HCC por imágenes es menor en estos casos. Sin embargo, la presentación típica con refuerzo arterial y lavado en fase portal puede no estar en algunos HCC. De hecho, mientras que el refuerzo arterial es un signo más frecuente en HCC, el lavado en fase portal puede no estar presente sobre todo en nódulos <2 cm de diámetro [118].

Para nódulos con refuerzo arterial pero sin claro lavado en fase portal o tardía, la RM con contraste hepato o biliar-específico (ácido gadoxético) puede ser útil para descartar malignidad. Su utilización permite aumentar la sensibilidad para el diagnóstico de HCC de comportamiento atípico (con refuerzo en fase arterial y sin lavado en fase portal) a expensas de reducción de la especificidad [114,115,123,125]. Dado que aumenta la sensibilidad a expensas de un detrimento de la especificidad, su utilidad clínica resalta con test negativo, excluyendo con cierta seguridad el diagnóstico de “malignidad” (Figuras 1-2).

Para reducir la variabilidad inter observador radiológica en la interpretación de todos estos hallazgos y mejorar la comunicación de los mismos a través de un reporte radiológico estandarizado, el Colegio Americano de Radiología (ACR) impulso en 2011 una guía denominada LI-RADS (liver imaging reporting and data system) [115] para determinar la probabilidad de benignidad o malignidad de dicha lesión (Figura 2)[126].

Dado que este sistema es dinámico, desde aquel momento varias actualizaciones se han efectuado hasta llegar a la versión actual (LIRADS V 2018) [115]. Es importante remarcar que este método solo debe aplicarse en pacientes cirróticos, con hepatitis crónica por virus hepatitis B o C o en pacientes que tienen o tuvieron HCC. No debe aplicarse en pacientes sin cirrosis o en aquellos con desordenes vasculares (hemorragia telangiectásica hereditaria, síndrome de Budd-Chiari, trombosis crónica de vena porta, congestión cardíaca o hiperplasia nodular regenerativa difusa) [115,127]. El LIRADS categoriza lesiones observadas en pacientes con cirrosis: LIRADS 1 o definitivamente benignas, LIRADS 2 probablemente benignas, LIRADS 3 (probabilidad intermedia para HCC), LIRADS 4 (probable HCC), LIRADS 5 (HCC definido), LIRADS M (lesión maligna, sea HCC o colangiocarcinoma intrahepático) y LIRADS-TIV (HCC con invasión vascular tumoral)[131-134]. Recientemente, se ha validado el LIRADS en una cohorte retrospectiva Italiana pero evaluando el LIRADS con ecografía con contraste [128]. Por este motivo, debe considerarse el algoritmo diagnóstico sugerido en la Figura 1 y utilizarse el LIRADS como canal o herramienta de homogeneización del reporte radiológico [114]. En definitiva, para las categorías LIRADS 2, 3 ó 4 se deberá considerar una discusión diagnóstica en un escenario multidisciplinario [129]. [114].

Recomendaciones:

1. Se recomienda efectuar para realizar el diagnóstico de HCC por imágenes la tomografía computada con múltiples detectores (TCMD) o resonancia magnética (RM) de alto campo ya sea 1.5 Tesla (T) o 3T con contraste endovenoso y estudio multifásico hepático que debe incluir fase arterial, fase portal y fase tardía o de equilibrio. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Se recomienda definir como diagnóstico de HCC en la población en riesgo, cuando se observe la presencia de un nódulo mayor o igual de 10 mm que muestre realce homogéneo en fase arterial y lavado en fase portal o tardía (características típicas de HCC). Un solo método (TC o RM) con un nódulo mayor de 10 mm con características típicas de HCC es suficiente para hacer diagnóstico y no requiere de confirmación histológica. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. Se recomienda informar de manera descriptiva y explícita el comportamiento de cada nódulo en imágenes trifásicas, además de adoptar el sistema LI-RADS para reducir la variabilidad del reporte radiológico. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

4. Diagnóstico anátomo-patológico del hepatocarcinoma.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) en el diagnóstico de lesiones nodulares hepáticas está indicada cuando los hallazgos clínicos, de imágenes y de laboratorio no son concluyentes (Figura 1). Los criterios cito-histológicos para el diagnóstico probable de HCC incluyen la presencia de moderada a alta celularidad, ausencia de células de conductos biliares, células poligonales con citoplasma denso, núcleo central y nucléolo prominente, células aisladas o en grupos tridimensionales y células endoteliales sinusoidales rodeando grupos de células. Para el diagnóstico citológico del HCC es necesario la evaluación por patólogo-citólogo experto.

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

Las características histomorfológicas clásicas del HCC son: trabéculas de más de 3 células, de linaje hepatocítico, con atipia citológica, invasión vascular y pérdida de la trama de reticulina. Se recomienda describir en los informes anátomo patólogos los patrones histoarquitecturales y variantes citológicas incluyendo: - La gradación microscópica por las características nucleares (Edmondson y Steiner) y la diferenciación histológica (WHO 2010); clasificación en -Carcinoma hepatocelular, Carcinoma fibrolamelar, Carcinoma indiferenciado; patrón trabecular, Acinar o pseudoglandular, Sólido o Compacto, Escirro; variantes citológicas en células pleomórficas, células claras, células sarcomatoides; subtipos macroscópicos de HCC pequeño o menor de 20 mm de diámetro, que puede ser *temprano*, vagamente encapsulado, o bien diferenciado y *progresado*, bien encapsulado o moderadamente diferenciado. HCC de tipo masivo: masa única, que compromete un lóbulo completo. HCC tipo nodular: masa única multinodular. HCC difuso: múltiples nódulos que semejan cirrosis. Por el tipo de progresión o crecimiento: Expansivos, bien delimitados, generalmente encapsulados. Infiltrativos, pobremente demarcados, no encapsulados. Hepatocarcinoma fibrolamelar: Ocurre en adolescentes y adultos jóvenes, y en hígados no cirróticos. Macroscópicamente: nódulos con cicatriz estrellada, deprimida y central. Microscópicamente: constituido por grandes células de bordes bien definidos, con citoplasma oncocitoide, con cuerpos pálidos, dispuestos en trabéculas separadas por bandas de tejido colágeno. *Inmunohistoquímica para el diagnóstico del HCC clásico.* Se recomienda realizar triple marcación con Glypican 3, Heat Shock Protein 70 y Glutamina Sintetasa [130]. El resultado positivo de al menos dos de tres marcaciones presenta una sensibilidad del 60% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de HCC en cirrosis [130]. La evaluación molecular del HCC no forma parte de la evaluación rutinaria anátomo

patológica y debiera ser parte de un marco de investigación bajo una pregunta clínica puntual, con previo firma de consentimiento informado. La heterogeneidad genética deberá teniendo en cuenta la diversidad fenotípica (cambios epigenéticos, metilación DNA) y microambiente (hipoxia, stress oxidativo).

Recomendaciones:

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

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

La alfa-fetoproteína (AFP) es el único test serológico que ha cumplido las cinco fases de desarrollo como biomarcador en HCC. La eficacia del dosaje de AFP como test diagnóstico en HCC se encuentra afectada por la etiología de la enfermedad subyacente, la etnia de la población evaluada, la prevalencia regional de esta neoplasia, el tamaño y biología tumoral. En una revisión sistemática que analizó la eficiencia de biomarcadores para HCC en cirrosis se determinó que el valor de corte de 200ng/ml en AFP presenta la mayor razón de verosimilitud positiva (Likelihood ratio –LR) o precisión diagnóstica para HCC; el área bajo la curva (AUROC) de este método diagnóstico fue de 0.64 [131]. La baja eficiencia de este método en un rol diagnóstico se refleja en reportes de falsos negativos (valores menores a 20ng/ml) en el 46% de lesiones confirmadas como HCC por imágenes [132]. A su vez, la especificidad de la AFP ha demostrado no ser idónea en el diagnóstico diferencial de colangiocarcinoma intrahepático y HCC. Por estos motivos, la AFP no es actualmente considerada como un requisito necesario para el diagnóstico de HCC.

El valor pronóstico de la AFP ha sido extensamente reportado [133]. Al considerar las diferentes modalidades de tratamiento para HCC, la AFP impresiona ser un marcador de utilidad en la mayoría de los escenarios terapéuticos. Este biomarcador ha demostrado ser un predictor independiente de recurrencia tumoral y sobrevida en pacientes con cirrosis luego de resección hepática [134,135], ablación por radiofrecuencia [136-138], progresión radiológica post quimioembolización transarterial selectiva [139,140] e inclusive previo al inicio del tratamiento sistémico de primera línea (sorafenib)[141], y en segunda línea (ramucirumab) [142].

Sin embargo, el uso de AFP en la evaluación de respuesta al tratamiento sea aún incierta. Si bien este escenario se ha extensamente evaluado post tratamientos locorregionales, en trasplante hepático y en pacientes bajo tratamiento sistémico [141,143,144]. La definición de respuesta bioquímica-oncológica independiente de la respuesta radiológica se a estado evaluando con el uso de inhibidores de tirosin quinasa en estadios avanzados, como consecuencia de la menor respuesta radiológica en este escenario. Decrementos mayores al 50% respecto del basal en tratamiento sistémico o de un 20% respecto a valores previos, podrían asociarse a mejor sobrevida. Esto se ha evaluado por ejemplo, en estudios de segunda línea con cabozantinib.

La evidencia más robusta respecto al rol pronóstico de la AFP ha sido establecida en trasplante hepático. En una revisión sistemática sin metanálisis se observó la asociación entre un valor de AFP mayor a 1000ng/ml pre-trasplante y un pobre pronóstico post-trasplante hepático [145]. En estudios posteriores, la estratificación de los niveles de AFP pre-trasplante –en forma aislada o integrando scores pronósticos—fue validada como una herramienta útil para predecir sobrevida y recurrencia de HCC post-trasplante hepático [146-149].

Otros biomarcadores han sido evaluados como herramientas para la detección temprana, diagnóstico y pronóstico del HCC en forma aislada o combinada con AFP. Tanto la desgamma carboxi protrombina (DCP), como la fracción AFP-Lens culinaris aglutinina 3 (AFP-L3) no han mejorado el rédito tanto como marcador de tamizaje, diagnóstico o respuesta terapéutica y por lo tanto, no se ha extendido su uso fuera de Asia [109,150,151].

Recomendaciones:

1. No se recomienda considerar la AFP como herramienta o requisito necesario para el diagnóstico del hepatocarcinoma. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.
2. Se sugiere evaluar en paralelo a la respuesta radiológica, los valores de AFP como seguimiento y valoración de respuesta post tratamientos locorregionales, resectivos o sistémicos. No se recomienda implementar cambios terapéuticos excusivamente en base a valores de AFP y de manera independiente a la evaluación de la respuesta radiológica. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

5. Estadificación del hepatocarcinoma.

La estadificación del HCC debe tener en cuenta los factores pronósticos más relevantes que en forma independiente impactan en la supervivencia de los pacientes con HCC. Por ello, deben considerarse no sólo la carga tumoral, sino la función hepática [152] y el estado funcional del paciente (performance status según ECOG)[153]. La estadificación es útil cuando además de discriminar estadios con diferente pronóstico, identifica la opción terapéutica más adecuada para cada uno de ellos, de acuerdo a la mejor evidencia disponible [154,155].

Durante las décadas del '80 y '90 se propusieron varios sistemas como la clasificación de Okuda [156], el score de GRETCH [157], el CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)[158], el CUPI [159], el JIS (Japan Integrated System)[160], el HKLC (Hong-Kong Liver Cancer)[161] y el BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) [162].

El BCLC surgió desde la revisión y análisis de distintos estudios publicados y su validación externa se realizó inicialmente en cohortes retrospectivas [163-165], luego aplicándose globalmente como método de estadificación en distintas guías de práctica clínica (Figura 3):

-Estadio BCLC 0 o muy temprano tienen tumores únicos menor o igual a 20 mm de diámetro, sin invasión vascular ni lesiones extrahepáticas, con función hepática conservada (Child Pugh A) y buen estado general de salud (ECOG 0). Estos pacientes tienen excelente supervivencia con resección hepática (RQ) o ablación por radiofrecuencia (RFA) [166-169].

-Estadio BCLC A o HCC temprano. Los pacientes con nódulos únicos >20 mm o 2 ó 3 nódulos y que ninguno supere los 30 mm de diámetro, sin invasión vascular ni extensión extrahepática, con función hepática preservada y ECOG 0 se clasifican en este estadio. La supervivencia media natural estimada de estos pacientes es de 3 años, mientras que el tratamiento de los candidatos adecuados con RQ, RFA o TH logra una supervivencia media de entre 65 y 85% a 5 años. Para la selección adecuada del tratamiento en este estadio se introducen variables relacionadas con la función hepática para identificar a los mejores candidatos a RQ: ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH \leq 10 mmHg) [170,171] o de no ser posible la medición manométrica: presencia de várices esófago-gástricas o plaquetopenia <150.000 mm³ [166] con esplenomegalia >120 mm o reperfusión de la vena umbilical o ascitis) y bilirrubina normal [170], y variables relacionadas con la carga tumoral para identificar a los candidatos a TH acorde a criterios de trasplantabilidad, idealmente dentro de Milán [172].

-Estadio BCLC B o intermedio, comprende pacientes con tumores multinodulares irresecables, sin invasión vascular ni extensión extrahepática, con función hepática preservada y ECOG 0. La supervivencia media natural de 16 meses de este grupo de pacientes

puede extenderse a 40 meses con quimioembolización transarterial (TACE), la cual es la terapia recomendada para este estadio [173-175]. Algunos casos específicos pueden beneficiarse con otros tratamientos aunque con menor grado de calidad de evidencia, como puede ser el TH, la RQ, la radioembolización transarterial (TARE).

-Estadio BCLC C o avanzado, incluye aquellos pacientes con HCC sintomáticos (ECOG 1-2), y/o con invasión macrovascular o diseminación extrahepática. Estos pacientes mejoran significativamente la supervivencia con tratamiento sistémico secuencial de primera [176,177] y luego segunda línea [142,178-181]. Con terapia secuencial de primera y segunda línea se ha reportado una mediana de supervivencia de 27 meses (sorafenib-regorafenib) [182].

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

Se han propuesto diferentes estrategias para mejorar el poder discriminativo del BCLC, tales como la diferenciación entre Child Pugh A y B, considerar la presencia de ascitis o la utilización del score ALBI (albúmina/bilirrubina) [183] para evaluar la función hepática; la subclasificación de los estadios B-C (score ITALICA, HKLC) [161,184,185], la incorporación de biomarcadores, (ej: AFP) o de los eventos relacionados con la evolución (ej patrones de progresión y efectos adversos en la terapia sistémica).

El sistema BCLC no debe ser interpretado como un algoritmo fijo o estático, sino más bien dinámico, ante cambios de la función hepática principalmente. A su vez, la decisión terapéutica conlleva de manera implícita la evaluación de las preferencias de los pacientes y la factibilidad terapéutica inherente a cada tratamiento (ej: la localización del tumor no está explícita en el BCLC pero está implícita en el tratamiento recomendado) y a la disponibilidad local o regional. La adherencia al sistema BCLC en la práctica diaria ha sido reportada entre un 40% a 60% de los casos [186-191] y en Argentina en un 53% y 63% según se considerara el primer o segundo tratamiento aplicado, con un impacto positivo en la supervivencia [112]. Si el tratamiento recomendado para determinado estadio no resulta aplicable, deberá ofrecerse la siguiente opción terapéutica adecuada para ese mismo estadio, o el tratamiento recomendado para el siguiente estadio pronóstico (*"migración de estadio terapéutico"*) [192].

Recomendaciones:

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

6. Tratamientos del hepatocarcinoma.

6.1. Tratamientos ablativos locales.

Las más utilizadas y disponibles en nuestro medio son la alcoholización percutánea (PEI) como ablación química y la radiofrecuencia (RFA) como método físico térmico, estando menos difundida a nivel mundial la ablación por microondas (MWA). Estas modalidades pueden realizarse por vía percutánea o laparoscópica, bajo guía ecográfica o por tomografía. La mayor limitación que poseen es la eficacia del grado de necrosis y la recurrencia local dependiendo del tamaño tumoral [138,193,194].

La RFA consiste en la administración de calor a través de una aguja electrodo insertada por punción percutánea o quirúrgicamente por vía laparoscópica bajo guía ecográfica, provocando de esta manera necrosis coagulativa. La PEI se realiza mediante la inyección de alcohol dentro del tumor hasta lograr la cobertura total del mismo [168,195,196]. La principal limitación de la PEI es la menor eficacia en presencia de tabiques fibrosos peri o intratumorales que impiden la difusión homogénea del alcohol intralesional y el tamaño tumoral mayor a 30 mm. La PEI tendría aplicación como alternativa a la RFA por limitaciones técnicas (ej: proximidad de la vesícula biliar, colon, estómago y lesiones subcapsulares) [197].

Distintas revisiones sistemáticas con metaanálisis han observado mejor control local tumoral con menor número de sesiones terapéuticas y menor recurrencia local con la RFA respecto de la PEI [HR 0.70 (IC 95% 0.56;0.88)] [196]; una mejor supervivencia global [168] y menor riesgo de recurrencia HR 0.19 (IC 95% 0.08;0.29), con similar estadía hospitalaria e incidencia de efectos adversos [195].

Cuando se ha comparado la RFA con la resección quirúrgica (RQ), hubo similar supervivencia global, con menor mortalidad asociada al cáncer y menor recurrencia del HCC OR 0.53 (IC 95% 0.35;0.58) con la RQ. Sin embargo, la estadía hospitalaria y la incidencia de eventos

adversos graves fue menor con RFA [198]. Cabe resaltar que existe heterogeneidad clínica en estas comparaciones, dado que los pacientes tratados con RQ eran más jóvenes y con mejor función hepática, siendo ésta una variable significativa en cuanto al impacto en la sobrevida [167]. Aún así, en estadios BCLC 0-A, la recurrencia a 5 años de HCC es menor en los pacientes tratados con RQ 63.8% respecto a aquellos tratados con RFA 71.7% o PEI 76.9%, con un HR 0.74 (IC 95% 0.68;0.79) [167,199-202]. De un modelo de estados de salud o Markov, para pacientes dentro de criterios de Milán, en nódulos menores a 20 mm de diámetro y score de Child Pugh A, la RFA fue similar en cuanto a sobrevida global respecto a la RQ a un menor costo [203]. La RQ fue más costo-efectiva respecto a la RFA para pacientes Child Pugh A con nódulos únicos entre 20-50 mm. Para pacientes Child Pugh A con 2-3 nódulos menores a 30 mm, ambas intervenciones fueron similares en cuanto a sobrevida global. Si bien la RFA fue más costo-efectiva, hay menor recurrencia local del HCC en RQ (3.8%) vs RFA (13.3%)[203]. Sin embargo, la implementación de nuevas modalidades de RFA con un electrodo rotatorio, permitiría la ablación de tumores de mayor diámetro (hasta 40 mm) con margen de seguridad apropiado y con resultados similares en cuanto a sobrevida y recurrencia del HCC [204].

La ablación por microondas (MWA) presenta como mecanismo de acción la de daño tisular térmico pero su eficacia no decae ante cercanía de vasos sanguíneos producto de la difusión térmica (como si sucede con la RFA). En una revisión sistemática con metanálisis de moderada calidad metodológica, la eficacia en cuanto a la sobrevida global fue con una tendencia a favor de la RFA OR 0.95 (IC 95% 0.58;1.57), con un control local tumoral y recurrencia local similares, aunque una tendencia a menor efectos adversos con el tratamiento con MWA respecto a la RFA [205].

Otras metodologías evaluadas y que requieren de mayor evidencia, es la crioablación [206], la ablación por electroporación irreversible (IRE)[207] y la radioterapia focalizada extracorpórea o estereotáxica o SRBT [208-210]. Estas dos últimas terapias evaluadas en estudios observacionales retrospectivos. Respecto al ECCA que evaluó la eficacia de la crioablación, el diseño fue de superioridad respecto a la RFA, siendo los resultados negativos para este fin [206].

Recomendaciones:

1. Se recomienda la ablación tumoral por RFA como tratamiento eficaz en aquellos pacientes con HCC estadio BCLC 0 o A que no son candidatos a resección quirúrgica o a trasplante hepático. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

2. Se recomienda de primera elección como método ablativo la RFA sobre la PEI. Se recomienda la PEI como alternativa a la RFA ante la no factibilidad técnica o disponibilidad local. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. Se recomienda como alternativas de primera opción tanto la resección quirúrgica como la RFA para pacientes con tumores únicos menores a 20 mm de diámetro (BCLC 0). Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada a alta.
4. No se recomienda utilizar sistemáticamente como tratamiento de primera elección por sobre la RFA, otras modalidades ablativas como la MWA, la crioablación, la electroporación irreversible (IRE) o la radioterapia estereotáxica extracorpórea (SRBT). Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.

6.2. Resección quirúrgica.

Selección del candidato ideal para resección quirúrgica.

El 80-90% de los HCC se desarrollan en contexto de pacientes con hepatopatía crónica, un parénquima hepático fibroso, coagulopatía e hipertensión portal. En este contexto, durante una cirugía de resección existe mayor riesgo de sangrado, mayor riesgo de infecciones postoperatorias y una reducida capacidad de regeneración que potencia la posibilidad de insuficiencia hepática postoperatoria.

Consecuentemente, la selección de candidatos a resección quirúrgica deba ser evaluada de manera estricta y criteriosa e interdisciplinaria. La presencia de enfermedad extrahepática, la invasión tumoral del tronco portal y la ausencia de función hepática preservada son una contraindicación absoluta a la resección [211-213].

La reserva funcional hepática es un pilar importante en la decisión de la estrategia quirúrgica. Los pacientes con Child-Pugh A son los de elección para recibir una resección hepática, mientras que los pacientes Child-Pugh B-C presentan mayor morbilidad perioperatoria, mayor riesgo de descompensación hepática y mayor mortalidad postquirúrgica [212]. Por otro lado, se ha evaluado el score de MELD como selección adicional de candidatos a resección quirúrgica, sobre todo en aquellos candidatos "no ideales" acorde a la presencia de hipertensión portal [212,214-216]. Varios grupos japoneses utilizan también la prueba de metabolismo de verde de indocianina para evaluar la funcionalidad hepatocitaria, pero su utilización no ha sido incorporada por la mayoría de los centros occidentales [217]. Estas variables adicionales deben contemplarse en el marco de la presencia de comorbilidades asociadas y del grado de extensión de la resección hepática.

La presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH) se ha asociado a descompensación hepática post quirúrgica [170,214,216] y menor sobrevida [171,218]. Existen maneras distintas de evaluación de la CSPH, sea por la presencia de várices esófago-gástricas, por la medición manométrica [170,215,216,218] o por la presencia de surrogantes clínicos en ausencia de várices esófago-gástricas (esplenomegalia >120 mm con plaquetopenia <100.000/mm³) [135,214]. A pesar de esta heterogeneidad en la evaluación de la CSPH, en tres revisiones sistemáticas con metanálisis, la presencia de hipertensión portal se asoció con mayor mortalidad perioperatoria OR 3.02 (CI 1.83;4.99), mayor morbilidad post operatoria OR 2.14 (IC 95% 1.39;3.30), mayor requerimiento transfusional OR 1.54 (IC 95% 1.03;2.31) y menor sobrevida a 5 años HR 1.48 (IC 95% 1.11;1.98) [171,219,220]. Dicho riesgo continuó siendo significativo aún incluyendo resecciones hepáticas “menores” [219].

En la era actual, se ha evaluado el uso de mediante elastografía para la selección de candidatos quirúrgicos [221-223]. Sin embargo, no hay consenso para definir la presencia de CSPH y de complicaciones post operatorias en cuanto a los distintos cortes dicotómicos publicados incluyendo 17.6 kpa con un LR+ de 3.08 y un LR negativo de 0.06 [221], o valores <13.6 kpa con un LR+ de 2.11 (S 91% y E 57%) [222] o >21 kpa con un LR+ 5.8 (S 53% E 91%), o 12.0 kPa con un LR+ 3.01 (S85.7% E 71.8%)[223].

Resectabilidad y evaluación volumétrica.

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

En cuanto al tipo de acceso quirúrgico, la comparación entre resección abierta versus por vía laparoscópica, dado la ausencia de ECCAs o estudios de intervención con grupos comparables, con la evidencia disponible no se puede establecer una recomendación firme a favor o en contra de una u otra modalidad [224,225]. Por otro lado, se ha comparado la resección anatómica (aquella que incluye segmentación hepática) versus no anatómica (nodulectomías, no segmentación hepática), si bien se ha reportado menor recurrencia local con resección anatómica, esta estrategia no se ha asociado con mejor sobrevida global [226].

Resección quirúrgica en candidatos no ideales.

Aún dos escenarios controvertidos son la indicación de resección quirúrgica en pacientes con adecuada función hepática que presentan enfermedad multinodular o BCLC-B y en aquellos con enfermedad uninodular e invasión de rama subsegmentaria portal. Resultados de Oriente y Occidente de cohorte retrospectivos han evaluado la extensión de cirugía en aquellos pacientes en estadio BCLC-B [211,212,227]. Sin embargo, dado la heterogeneidad clínica no se ha podido reportar una medida de efecto resumen en cuanto al rol de la resección quirúrgica en este subgrupo de pacientes [213], dado que algunos estudios excluyeron la presencia de ascitis como CSPH [211]. En estos estudios se ha observado que un score de MELD >9 se ha asociado de manera independiente con una menor sobrevida en candidatos no ideales con presencia de CSPH [212]. Asimismo, en otro estudio observacional se asoció menor sobrevida en presencia de más de 3 nódulos y en presencia de invasión vascular troncal portal vs ramas segmentarias [213].

Finalmente, recientemente se ha evaluado en una revisión sistemática con metanálisis la comparación en cuanto la efectividad de la resección quirúrgica versus la quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes BCLC-B y C [228]. En el único ECCAs publicado en pacientes BCLC-B “resecables”, la mediana de sobrevida en la rama cirugía fue de 41 meses (rango 1-50 meses) versus TACE mediana de sobrevida 14 meses (rango 5-14 meses)[229]. Sin embargo, cabe resaltar significativo riesgo de sesgo de co-intervenciones en cada rama, como por ejemplo, la realización de TACE secuencial indefinida que podría haber inducido un mayor deterioro de la función hepática y la consecuente peor sobrevida por daño isquémico consecutivo [229]. En otro estudio retrospectivo Europeo en pacientes con estadio BCLC-C, no se ha demostrado la superioridad de la RQ respecto al sorafenib [22].

Recomendaciones:

1. Se recomienda la resección quirúrgica como intención curativa a aquellos pacientes con adecuado performance status y con adecuada reserva funcional hepática, tumores únicos (sin límite en cuanto a diámetro tumoral) sin evidencia radiológica de invasión vascular o extrahepática y sin hipertensión portal clínicamente significativa. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. En ausencia de signos clínicos evidentes de CSPH (ascitis, encefalopatía, várices esófago-gástricas), se recomienda evaluar la presencia de la misma idealmente mediante manometría hepática o de no ser factible, mediante surrogantes (esplenomegalia >120 mm y recuento plaquetario <100.000 mm³) o elastografía hepática. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.3. Adyuvancia en tratamientos con intención curativa, ablación y resección.

La recurrencia tumoral del HCC a 5 años luego del tratamiento ablativo o con resección quirúrgica se presenta en el 40-70% [166,230]. Varias estrategias o modalidades terapéuticas de adyuvancia o neo-adyuvancia han sido evaluadas en un metanálisis del grupo Cochrane no evidenciando beneficio terapéutico [231]. El tratamiento con antiangiogénicos con sorafenib como adyuvancia luego del tratamiento quirúrgico o ablativo no mostró beneficio en cuanto a la sobrevida libre de recurrencia en un ECCAs (STORM trial) [232].

Otras intervenciones terapéuticas, con otras drogas antiangiogénicas o con el uso de inmunoterapia sola o combinada, probablemente sean desarrollados en los próximos años, incluyendo pembrolizumab (estudio MK-3475, NCT03867084) o nivolumab (estudio CheckMate-9DX, NCT03383458), terapia basada en células dendríticas [233] o aquellas con células killer inducidas por citoquinas (CIK) que ha demostrado una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad a 1 y 3 años, pero no mostró mejorías en la sobrevida global [234].

Recomendaciones:

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

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

La recurrencia del HCC luego del tratamiento inicial ablativo o de resección quirúrgica supera el 50% a 5 años. La presencia de invasión macro o microvascular, la presencia de satélites, la desdiferenciación tumoral son variables del análisis histopatológico de la pieza operatoria asociadas a mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico [169,235,236]. La recurrencia puede ser intra, extrahepática (particularmente en pulmones, huesos y glándulas suprarrenales) o en ambos sitios [236,237].

La estrategia terapéutica óptima para pacientes con recurrencia de HCC permanece poco clara ya que la evidencia disponible esta basadas en calidad de evidencia de baja calidad metodológica. En la elección del tratamiento se debe aplicar los mismos algoritmos y criterios acorde al BCLC así como también el tiempo libre de recurrencia. De ellas dependerán las estrategias terapéuticas a seleccionar, como la re-RFA, re-RQ [230,238], el trasplante hepático de salvataje (THS) [239-241] o trasplante hepático "preventivo o ab initio" [169,236].

Una controversia actual es el THS comparada con la re-RQ [242]. Por un lado, la trasplantabilidad final al momento de la recurrencia post resección es inferior al 50% en los estudios publicados [240,241]. Por otro lado, de estudios de baja calidad metodológica, si bien presentarían similar sobrevida, habría mayor incidencia acumulada de recurrencia tumoral a 5 años en los pacientes con re-RQ [240]. Asimismo, se ha reportado una supervivencia significativamente mayor con el THS cuando la recurrencia es tardía (> 12 meses) [240,241]. Sin embargo dada la escasez de órganos y la baja calidad de la evidencia, el THS no debiera ser utilizado de antemano como estrategia sistemática. Finalmente, existe otra alternativa como “trasplante hepático ab initio”, que es la implementación del TH “preventivo” en aquellos pacientes con un perfil histo-patológico de “alto riesgo” de recurrencia post RQ. La validez externa de esta estrategia aún debe confirmarse para su recomendación [169,236].

Recomendaciones:

1. La evidencia disponible es insuficiente para realizar una recomendación firme a favor o en contra de alguna terapéutica local, regional o específica para el tratamiento de la recurrencia post tratamientos locorregionales con intención curativa. Por lo tanto, se sugiere individualizar la decisión terapéutica. Nivel y calidad de la evidencia baja.

6.5. Trasplante hepático.

El objetivo principal del trasplante hepático (TH) es otorgar el máximo beneficio posible a los potenciales receptores, en un contexto de escasez de donantes. Los órganos obtenidos de donantes cadavéricos son considerados como un recurso público o nacional y por lo tanto deben ser distribuidos con justicia y equidad. El TH es el tratamiento que ofrece la mayor probabilidad de sobrevida prolongada a pacientes con cirrosis y HCC. La problemática del TH es mayor en el HCC que en otras indicaciones porque confronta los criterios de justicia individual con los de la justicia colectiva. Hoy se considera que para no afectar a los candidatos en lista sin HCC la sobrevida estimada post-TH para los pacientes con HCC debería ser superior a 60% a los 5 años.

La selección de los mejores candidatos a TH y el otorgamiento de puntos suplementarios de MELD en nuestro país hoy se basa en los criterios de Milán [172,243]. Sin embargo, el sistema es perfectible por varias razones. En primer lugar, la evaluación de la extensión tumoral por imágenes tiene un margen de error de alrededor del 25% en comparación al análisis histopatológico del explante [244-246]. En segundo lugar, existen claras evidencias de que el número y tamaño de los nódulos de HCC, no deben ser los únicos

criterios de inclusión para TH [147,247-252]. Finalmente, los Criterios de Milán excluyen un número significativo de pacientes con muy buenos resultados con el TH. Identificar a esta población de pacientes es el máximo desafío [149,243].

Se ha establecido que el grado de diferenciación tumoral, la invasión microvascular y los valores de alfa-fetoproteína (AFP) son variables asociadas con un mayor riesgo de recurrencia y menor sobrevida post-TH [147,249-252]. Las dos primeras variables son de evaluación histológica, siendo dificultosas de obtener en el pre trasplante, mientras que la AFP es una herramienta clínica útil y disponible. El efecto de la diferenciación tumoral fue investigado por Sapisochin y col en base a los Criterios Extendidos de Toronto que incluyen la ausencia de HCC indiferenciado (biopsia hepática pre-TH) y de síntomas asociados al cáncer, independientemente de la extensión tumoral [252]. Si bien los autores reportaron una sobrevida a 5 años del 78% para los HCC dentro de Milán y de 69% para aquellos con criterios extendidos, la validez externa de esta modalidad de selección no ha sido confirmada. La invasión microvascular es un predictor independiente de recurrencia del HCC post-TH y duplica el riesgo en todas las categorías [253]. El problema es que la información sobre la invasión microvascular no está disponible antes del TH y, aún en los biopsiados, el tamaño de la muestra generalmente no permite una evaluación precisa sobre su presencia o ausencia.

Lo cierto es que a medida que uno extiende criterios desde Milán en cuanto a número y diámetro tumoral, el riesgo de recurrencia aumenta, y la sobrevida post trasplante disminuye [253]. El uso de la AFP como marcador biológico de selección de candidatos ha tenido una nueva y renovada etapa como variable de hiperselección de candidatos sea dentro y fuera de criterios de Milán [147,149,249-251,254]. Recientemente, se ha propuesto la contraindicación del TH en aquellos sujetos con un valor de AFP superior a 1000 ng/ml, independientemente de estar o no dentro de Milán [146]. La utilidad de la AFP como un marcador de biología tumoral ha sido investigada de manera exhausta, siendo marcador subrogante de invasión microvascular y de formas pobremente diferenciadas de HCC [147,149,249-251,254]. Se han propuesto valores de corte muy disímiles para criterios de selección para TH [140,146,147,149,246,249-251,254,255].

Duvoux y col diseñaron un modelo que incorpora la AFP al número y tamaño de los nódulos y que fue superior en la predicción de recurrencia y sobrevida a los criterios de Milán [147]. Este score (de 0 a 9 puntos y con un corte dicotómico en 2 puntos) ha sido incorporado en Francia como de selección de candidatos a trasplante con HCC y fue validado de manera externa en nuestra región [254], en Italia [256] y en Asia [257]. Por otro lado, recientemente se ha propuesto otro modelo de selección compuesto,

incluyendo la suma del diámetro de la lesión mayor y el número de nódulos, junto con valores de AFP de manera continua en función logarítmica (Metroricket 2.0)[149]. Más allá del valor de corte al ingreso en lista de espera, la evolución de los valores de AFP durante el tiempo en lista y luego de instrumentar terapias loco-regionales deberían ser incorporados también en la indicación de TH por HCC y en la adjudicación de puntos suplementarios de MELD [258-260].

Finalmente, una forma adicional de evaluar la biología tumoral es observar el comportamiento del HCC por un período de tres meses antes de la inclusión en lista [261]. Esto es especialmente válido luego de un downstaging satisfactorio, algo que puede convertirse en un criterio valioso de selección. El mayor desafío para instrumentar la expansión de los criterios de TH en pacientes con cirrosis y HCC es definir los límites para una tasa inaceptable de recurrencia en base a la combinación de extensión tumoral (imágenes), marcadores biológicos y respuesta a los tratamientos loco-regionales (Figura 4).

Recomendaciones:

1. Se recomienda como criterios estándar de selección para trasplante hepático los criterios de Milán e idealmente con valores de AFP menor a 1000 ng/ml. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Se sugiere contemplar como criterio de *optimización* de selección el score Francés de AFP u otros modelos compuestos (Metroticket 2.0). Recomendación moderada, calidad de la evidencia moderada.
3. Para la selección de los mejores candidatos con criterios extendidos se sugiere evaluar extensión tumoral y valores de AFP basales, así como también, el cambio dinámico y comportamiento de ambas variables en el tiempo y luego del tratamiento adyuvante locorregional. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.

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

La recurrencia de HCC post-trasplante hepático es un evento con pronóstico ominoso y pobre sobrevida en un contexto de enfermedad oncológica avanzada e inmunosupresión. Para evaluar el riesgo de recurrencia post trasplante debe contemplarse las variables pre-TH antes mencionadas y aquellos de evaluación en el explante que permiten una revaloración del riesgo: presencia de invasión micro o macrovascular, grado de diferenciación nuclear, satelitosis, nódulos adicionales y presencia de necrosis tumoral

completa o ausencia de tumor viable [148,253,262].

La calidad de la evidencia que sustenta el tamizaje rutinario de la recurrencia es baja. En efecto, si bien se recomienda el tamizaje rutinario con tomografía axial computada con contraste ev de tórax, abdomen y pelvis cada 3 meses durante los primeros 12 meses post trasplante y luego cada 6 meses hasta el 3er año post trasplante, el beneficio del tamizaje rutinario en la sobrevida es cuestionable [262]. De hecho, el diagnóstico de recurrencia post trasplante hepático durante el primer año se ha asociado a una biología tumoral agresiva con pobre sobrevida [263,264].

Asimismo, la calidad de la evidencia que sustenta uno y otro tratamiento de la recurrencia post trasplante es de baja calidad metodológica. Si bien es considerada una enfermedad sistémica, es pasible de tratamiento loco-regional o quirúrgico en caso de lesiones intrahepáticas únicas [264] o en pacientes seleccionados, aún en presencia de enfermedad extrahepática aislada [265]. El re-trasplante no está recomendado. Para aquellas recurrencias extrahepáticas o que exceden las posibilidades de realizar tratamiento locoregional, el tratamiento sistémico con sorafenib [266-269] ha mostrado beneficio discreto en la sobrevida post recurrencia. Se ha reportado recientemente el tratamiento secuencial sorafenib-regorafenib en esta población [270]. Cabe resaltar que el uso de inmunoterapia en este escenario estaría contraindicado dado la posibilidad de rechazo del injerto. Finalmente, el uso de inhibidores mTOR se ha descrito en la literatura pero no suficiente evidencia en relación al mejor esquema de inmunosupresión concomitante.

Recomendaciones:

1. La evidencia disponible es insuficiente para realizar una recomendación firme a favor o en contra de alguna terapéutica local, regional o sistémica para el tratamiento de la recurrencia post TH. Por lo tanto, se sugiere individualizar la decisión terapéutica. Nivel y calidad de la evidencia baja.

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

Para evitar la progresión del tumor durante la espera para el TH debe contemplarse la realización de tratamiento locoregional del HCC como “tratamientos puente” antes del trasplante [271]. Las opciones más utilizadas son la RFA, la quimioembolización transarterial (TACE), la radioembolización (TARE) y más recientemente, la radioterapia

estereotáxica extracorpórea (SRBT). La cirugía también podría utilizarse como intención no curativa o de elección primaria, si bien esto no está avalado por el INCUCAI.

El riesgo de progresión del HCC en lista de espera para TH se encuentra entre 7-11% a los 6 meses y 38% a los 12 meses [248,259,260]. Existen distintas variables de riesgo de progresión radiológica tumoral en lista de espera como por ejemplo, límites tumorales fuera de Milán, AFP >400 ng/ml o la no posibilidad o ausencia de respuesta luego de terapia locoregional puente al trasplante. Aquellos pacientes con AFP >400 ng/ml presentan doble riesgo de delistamiento o *drop-out* por progresión tumoral (9.8% a 3 meses, 28.5% a 6 meses y 43% a 12 meses)[260]. La no respuesta radiológica a tratamientos puente al trasplante también se ha asociado a mayor riesgo de *drop-out* [259].

En contraparte, distintos grupos han reportado que candidatos con respuesta radiológica completa presentan menor riesgo de *drop-out* que aquellos con enfermedad estable o en progresión (1% vs 10% a 12 meses y 1% vs 51% a 24 meses) [259,272]. Por último, el tiempo en lista ejerce una selección natural en estos pacientes y ha sido utilizado en algunos centros para valorar la biología tumoral. Sin embargo este criterio de selección tiene sesgos importantes [261], de hecho, el factor tiempo no ha sido asociado a variables de riesgo de recurrencia post trasplante hepático [273].

La reducción de estadio o "*downstaging*" consiste en aplicar un tratamiento locoregional anti-tumoral a un paciente fuera de criterios de Milán con la intención de llevarlo dentro de dichos límites tumorales [260,274-278]. Sin embargo, debiera existir un límite tumoral por fuera de Milán que seleccione los mejores candidatos a esta estrategia. Los más relevantes han sido los propuestos por la Universidad de California San Francisco (UCSF) (1 nódulo >5 cm pero \leq 8 cm, 2-3 nódulos cada uno \leq 5 cm y la suma de diámetros \leq 8 cm o 4-5 lesiones cada una \leq 3 cm y la suma de diámetros \leq 8 cm) [278,279]. En un metanálisis incluyendo estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos en "*downstaging*", se ha observado una significativa heterogeneidad clínica en criterios de elegibilidad, en los protocolos de tratamiento locoregional y en el reporte en cuanto al impacto o análisis de sobrevida [280]. Asimismo, la eficacia global del "*downstaging*" fue del 0.48 (IC 95% 0.39;0.58), aún más baja para aquellos fuera del protocolo UCSF o llamados "todos" (all-comers) [281]. En efecto, la elegibilidad de pacientes que ingresan en intención de *downstaging* es heterogénea y no hay consenso internacional para su elegibilidad, pero pareciera que por fuera de los márgenes del protocolo UCSF, se asociaría con mayor incidencia de *drop-out*, menor probabilidad de reducción tumoral y peores resultados post trasplante [281]. Por lo tanto, la elección y la implementación de esta estrategia debiera estar en el marco de un "margen de seguridad" adecuados, utilizando no sólo el

número y diámetro tumoral, sin también el valor de AFP (idealmente normal) [147,249,278]. Valores de AFP menores a 100 ng/ml se han asociado a mejor pronóstico en pacientes dentro del protocolo de UCSF [282]. Por otro lado, es necesario un tiempo de observación mínimo de 3 meses para evaluar la estabilidad tumoral luego del último tratamiento locorregional [283](Figura Suplementaria 1).

Finalmente, en un metanálisis, la efectividad del downstaging fue superior con tratamientos locorregionales multimodales (combinación de tratamientos locorregionales)[280]. En estudios de cohorte prospectivos, la eficacia fue discretamente superior con el uso de TARE respecto a la TACE (68% vs 44%; $P < 0.001$), pero no hubo diferencias significativas en sobrevida post-trasplante ni en la incidencia de recurrencia de HCC post trasplante [280]. Posteriormente, en una cohorte prospectiva publicada luego de dicha revisión sistemática, se ha demostrado mayor tiempo a la progresión radiológica con la TARE respecto a la TACE, pero sin mejora en la sobrevida [284]. Finalmente, en un estudio de cohorte retrospectivo, se ha evaluado el uso de SRBT como estrategia de tratamiento puente o *downstaging* [208].

Recomendaciones:

1. Se recomienda el tratamiento locorregional como puente al trasplante en todos los pacientes enrolados en lista de espera para trasplante hepático, en función del tiempo estimado en lista de espera y características tumorales, incluyendo valores de AFP. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada a alta.
2. Se sugiere en aquellos pacientes fuera de criterios de Milán, contemplar criterios objetivos de elegibilidad para iniciar estrategia de reducción tumoral o downstaging, contemplando límites tumorales acorde a criterios de UCSF en conjunto con valores de AFP inferiores a 100 ng/ml. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

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

Se ha explorado el uso de sorafenib [285-287] y otros citostáticos [288] con resultados no concluyentes en cuanto a un beneficio en la sobrevida global o en la reducción de la incidencia de la recurrencia post trasplante hepático [289]. El uso de inmunosupresión con inhibidores mTOR, sirolimus en un ECCA no demostró beneficio en cuanto a la sobrevida y sobrevida libre de recurrencia [290]. Si bien inicialmente se reportaron discreto beneficio, estos resultados provenían de estudios de baja calidad metodológica [291,292].

Recomendaciones:

1. El uso de adyuvancia o neo-adyuvancia con tratamientos sistémicos en pacientes en trasplantados o en lista de espera para trasplante hepático es incierto y por lo tanto, no se recomienda su implementación fuera de estudios de investigación. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada.

6.9. Tratamiento locorregional endovascular: Quimioembolización y Radioembolización.

Quimioembolización transarterial. El tratamiento de “referencia o estándar” para el HCC en estadio intermedio o BCLC-B es la quimioembolización transarterial (TACE), que ha demostrado una mejora en la sobrevida en dos ECCAs [173,174] y en un metanálisis con un OR 0.53 (IC 95% 0.32;0.98) [175]. La embolización sola sin quimioembolización no ha demostrado un beneficio en la mejora en la sobrevida en ECCAs ni en metanálisis [173,175,293,294]. Otros autores han cuestionado la eficacia de la TACE respecto a la embolización sola pero en dichos estudios hubieron cuestionamientos a la elegibilidad de la población incluida (BCLC-C) [295,296]. Por lo tanto, la “embolización blanda” no ha demostrado ser superior a la TACE. Finalmente, la quimioinfusión de citostático intraarterial sin embolización tampoco ha demostrado mejor sobrevida. La elección del agente citostático, sea doxorrubicina, epirrubicina, cisplatino o la combinación no ha sido evaluada en ECCAs robustos [297].

La TACE consiste técnicamente en instilación por vía vascular arterial de una droga quimioterápica y luego en la oclusión del aporte sanguíneo arterial del tumor mediante agentes embolizantes, tanto convencional o con microesferas [298,299]. En un ECCA (estudio PRECISION V), se comparó la modalidad convencional versus la TACE con microesferas de 300-500 micras [299], demostrado que la TACE con microesferas no fue superior a la convencional en cuanto a sobrevida y control tumoral. Sin embargo, en un análisis estratificado post-hoc, la TACE con microesferas podría reservarse para pacientes con mayor enfermedad hepática o Child Pugh B>7 [299]. Estudios no controlados posteriores describieron medianas de sobrevida superiores a 47 meses con la TACE con microesferas [300]. Si bien no hay ECCAs que comparen la eficacia entre TACE convencional y microesferas de pequeño tamaño (75-100 micras), la utilización de DEB permite un tratamiento reproducible y consistente, lo que ha motivado su elegibilidad como método de referencia en distintos ECCAs.

Los candidatos elegibles o ideales para TACE, sea convencional o por microesferas son aquellos con muy buen performance status, adecuada función hepática, bilirrubina total

<3 mg/dl, ausencia de invasión vascular tumoral, ausencia de enfermedad extrahepática, ausencia de tumor mayor o igual a 10 cm de diámetro, ausencia de obstrucción de la vía biliar, ausencia de niveles de ALT mayor a 5 veces el valor normal y ausencia de compromiso del HCC que supere más del 50% del volumen hepático [299]. Adicionalmente, la presencia de shunt porto-sistémico intrahepático o insuficiencia renal o enfermedad cardiopulmonar severa son otras contraindicaciones. La trombosis portal de tronco puede contraindicar la TACE convencional debido al riesgo elevado de isquemia y descompensación hepática; en casos seleccionados se podrá evaluar la realización de TACE hiperselectiva segmentaria/subsegmentaria.

Los efectos adversos relacionados a la TACE incluyen dolor local, fiebre, hemorragia tumoral –infrecuente–, insuficiencia hepática, descompensación de la cirrosis, abscesos hepáticos, complicaciones biliares o dolor local o sangrado o fístula en el sitio de la punción arterial.

Recomendaciones:

1. Se recomienda la quimiembolización transarterial, convencional o con microsferas, como método de referencia para el HCC inoperable, multinodular, estadio BCLC-B. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

Radioembolización transarterial. En algunos pacientes con HCC irresecable o BCLC-B con gran volumen tumoral (tumores >6 cm de diámetro) o con la presencia de trombosis portal segmentaria o troncal, no es factible la TACE dado a la menor eficacia del control tumoral y al riesgo de desarrollar efectos adversos con mayor frecuencia. En estos casos, la radioembolización o TARE permitiría una terapéutica más radical y con menor número de sesiones terapéuticas [301]. La TARE consiste en la administración de radioesferas cargadas con Ytrio-90 (Y-90) liberadas de manera endovascular dentro del hígado con la previa oclusión de arterias selectivamente para evitar que la radioterapia se disperse en todo el hígado y que únicamente se concentre en el tumor [301].

Se debe realizar los siguientes procedimientos antes de la radioembolización: angiografía o mapeo arterial hepático; un scan Tecnecio 99 Tc-99 hepático para evaluar posibles shunts vasculares intrahepáticos (si >15% no es aconsejable la TARE) o el equivalente a exposición pulmonar de más de 30 Gy en sesión única o más de 50 Gy en dosis acumulada; estudios de función hepática (idealmente hasta Child Pugh B7 y con bilirrubina <2 mg/dl)[301-307].

La elegibilidad del candidato ideal para TARE incluyen: HCC irresecable, score de Child Pugh hasta B7, bilirrubina total menor o igual a 2 mg/dl, ausencia de invasión

extrahepática, hasta 5 lesiones intrahepáticas (<20 cm de diámetro total máximo) o única lesión menor o igual a 10 cm de diámetro y con o sin presencia de trombosis de la vena portal [301-307]. Idealmente, la enfermedad tumoral debiera ser unilobar. Si bien se puede realizar TARE secuencial bilobar, la tolerabilidad y el riesgo de descompensación es mayor a mayor extensión de parénquima hepático.

El efecto secundario más serio asociado a la radioembolización es la toxicidad hepática secundaria a radiación, conocida como REILD. Es un cuadro que usualmente ocurre entre 4 y 8 semanas después de la radioembolización y que consiste en la aparición de ascitis e ictericia en ausencia de progresión tumoral u obstrucción biliar. También se han reportado casos de efecto de radiación en órganos locales abdominales debido a “escape” por circulación sanguínea de esferas radiactivas. Debe tenerse precaución de aislamiento del paciente durante unos días por el efecto de irradiación a personas cercanas, a personal de salud y a población vulnerable como embarazadas [301,308].

Radioembolización versus quimioembolización. Es importante resaltar que la calidad de la evidencia de la eficacia comparativa de la TARE respecto a la TACE es baja, sustentada en estudios de cohorte retrospectivos o estudios de intervención no controlados [302-307]. En un meta-análisis [309], la TARE se asociaría con mayor supervivencia al año de tratamiento con un Hazard Ratio (HR) de 0.74 (IC 0.61-0.90), similar tiempo a la progresión tumoral HR 0.6 (IC 0.41-0.89), menor tiempo de hospitalización y menor efectos adversos HR 0.30 (IC 0.11-0.83). Otra revisión sistemática similar incluyó 7 estudios pero presentó problemas de heterogeneidad en cuanto a la selección de los pacientes tratados (colangiocarcinoma, metástasis) [310].

En el estudio aleatorizado, controlado y abierto SIRTACE que comparó TARE (n=18) versus TACE (n=15) no hubo diferencias en la calidad de vida mediante un cuestionario de salud HRQoL. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia a 12 meses (TARE 46.2% vs TACE 66.7%), mediana de tiempo a la progresión radiológica y efectos adversos serios entre ambos tratamientos (TARE 23% vs TACE 33%; P=0.44) [311]. Otro estudio randomizado en pacientes en lista de trasplante hepático evidenció mayor tiempo a la progresión radiológica a favor de TARE pero esto no se tradujo en una mejora en la supervivencia [312]. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia en otro ECCA piloto de TACE con microesferas vs TARE [313]. Se encuentran estudios de TARE vs TACE en fase de reclutamiento actual, aún sin resultados preliminares: a) Estudio TRYPHON: Radioembolización previo a la resección quirúrgica o ablación por radiofrecuencia para HCC en cirrosis (NCT01686880); b) Estudio TRACE (NCT01381211) de TACE con microesferas vs TARE.

Radioembolización versus tratamiento sistémico. Dos ECCAs han explorado este escenario: estudios SARAH en Francia [314] y SIRveNIB en Asia [315]. Ambos ECCAs enrolaron pacientes en estadio BCLC-B con progresión radiológica o falla a dos sesiones consecutivas de TACE y pacientes en estadio BCLC-C con invasión vascular en ausencia de enfermedad extrahepática. En éstos ECCAS de diseño de superioridad de la TARE respecto al sorafenib, no se demostró superioridad de la TARE respecto al tratamiento sistémico con sorafenib. En el SARAH la mediana de sobrevida en el análisis por intención de tratar en la rama TARE fue de 8 meses y con sorafenib fue de 9.9 meses, con un HR de 1.17 (IC 0.94;1.41). La mediana del tiempo a la progresión radiológica fue similar en ambas ramas [HR 1.03 (IC 95% 0.85;1.25)], y si bien hubo menor progresión intrahepática, hubo mayor progresión extrahepática con la TARE respecto al sorafenib. Esto se vio reflejado en un mayor control radiológico tumoral intrahepático para la rama TARE pero un mayor control de enfermedad global para la rama sorafenib. En un análisis o forest plot post hoc o por subgrupos, hubo una tendencia no significativa a favor de la TARE en el subgrupo de pacientes BCLC-B con falla post 2 sesiones de TACE [314]. En relación a los eventos adversos en el análisis por protocolo, la incidencia global fue similar (TARE 77% vs sorafenib 81%), así como también el desarrollo de eventos adversos serios (TARE 48% vs sorafenib 51%), pero hubo mayor incidencia de eventos relacionados grado ≥ 3 con el sorafenib (63% vs TARE 41%)[314]. Finalmente, se observó mejor calidad de vida en la rama TARE. En el SIRveNIB se observaron resultados similares al SARAH en cuanto a sobrevida y tiempo a la progresión radiológica. Sin embargo, hubo mayor respuesta tumoral objetivable intrahepática a favor de la TARE pero el control global de enfermedad fue similar entre ambas ramas en el análisis por intención de tratar y superior en la rama TARE en el análisis por protocolo [315]. A diferencia del SARAH, se reportó mayor incidencia global de eventos adversos en la rama sorafenib (TARE 60% vs sorafenib 85%) y de eventos adversos serios (TARE 28% vs sorafenib 35%)[315], pero no hubo diferencias significativas en la calidad de vida.

Respecto al SIRveNIB, en el estudio SARAH se enrolaron mayor número de pacientes en estadio BCLC-C y mayor proporción de pacientes con invasión portal. El límite de corte de inclusión en relación al valor de bilirrubina fue superior en el SARAH (hasta 3 mg/dl vs hasta 2 mg/dl en el SIRveNIB). El SARAH presentó significativos *cross-overs* o entrecruzamiento de ramas, no hubo una clara evaluación radiológica ciega e independiente, dosis no estandarizada en cuanto a radiofármacos en caso de invasión portal y finalmente, el enrolamiento de centros de poca o ninguna experiencia previa en el tratamiento con TARE [314]. En el estudio Asiático, hubo una logística problemática que generó demora en la implementación de la TARE y que podría haber inducido a

progresión tumoral en la espera. Por otro lado, en el SARAH se permitió la realización de TARE secuencial o más de 1 sesión mientras que el SIRveNIB se realizó una única sesión. En el análisis *post hoc* en pacientes BCLC-C, en el SARAH el sorafenib tuvo una tendencia a mejor sobrevida, mientras que en el SIRveNIB no se evidenció este efecto. En ambos ensayos, la duración del tratamiento con sorafenib fue llamativamente inferior comparando estudios de referencia en primera línea como el SHARP [176] e incluso comparado con el estudio de fase II SORAMIC [316].

Recomendaciones:

1. La TARE podría utilizarse y realizarse en pacientes en estadio intermedio o BCLC-B, irresecables, sin enfermedad vascular macroscópica ni extrahepática y con tumores cuyo diámetro supere los 6 cm, en los cuales la eficacia de la TACE es menor y requieren de mayor número de sesiones consecutivas de TACE. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.
2. Aún es incierta y un área de futura exploración de la TARE como rescate en pacientes con progresión radiológica BCLC-B post primer sesión de TACE. Recomendación incierta, calidad de la evidencia alta.
3. No se recomienda la TARE como tratamiento de elección en pacientes BCLC-C con invasión tumoral vascular macroscópica respecto al tratamiento sistémico. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.10. Tratamiento locorregional y sistémico combinado en estadio intermedio.

El racional para la combinación de tratamientos locorregionales junto con el uso de fármacos antiangiogénicos surge del aumento de la sobre expresión de el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en pacientes con falla o progresión post-TACE y que dicha sobre-expresión se ha asociado a peor pronóstico [317]. Se han evaluado en distintos ECCAs la combinación de TACE con distintos fármacos antiangiogénicos (sorafenib, brivanib, axitinib o bevacizumab) teniendo como objetivo primario el tiempo a la progresión radiológica (TTP), sobrevida libre de progresión (progresión tumoral o muerte) y en otros la sobrevida global.

Estudios que evaluaron el TTP o la sobrevida libre de progresión como objetivo primario con la combinación de TACE con sorafenib incluyen ensayos no aleatorizados de Fase II (estudios SOCRATES y START) [318,319] y tres ECCA de Fase III, el estudio doble ciego SPACE [320], el estudio HELviCA [286] y el estudio Asiático abierto TACTICS [321]. En el estudio SOCRATES se incluyó pacientes con reserva hepática alterada con el consecuente elevado reporte de eventos adversos [318]; mientras que la combinación fue bien tolerada

cuando se incluyó pacientes con función hepática preservada (estudio START) [319]. En ambos estudios se utilizó la TACE convencional mientras que en otro estudio de Fase II no controlado se realizó la TACE con microesferas [322]. En el estudio SPACE y en el estudio HELviCA, la combinación de TACE con microesferas + sorafenib no presentó menor TTP respecto a TACE con microesferas + placebo [286,320]. Por otro lado, en el estudio TACTICS se observó mayor supervivencia libre de progresión intratable con la combinación [mediana de TTP 25.2 meses respecto a la TACE sola mediana de 13.5 meses; HR 0.56 (IC 0.38;0.83)] [321]. Estos resultados opuestos probablemente se deban a la población incluida (con o sin previo tratamiento con TACE en el TACTICS) y diferente definición de progresión tumoral en cada protocolo (RECIST 1.1 en el SPACE y RECICL en el TACTICS). Tanto en el SPACE como en el TACTICS se observó una demora en la progresión hacia enfermedad extrahepática con la combinación terapéutica.

Tanto el SPACE como el TACTICS no se diseñaron para evaluar supervivencia global como objetivo primario. Recientemente, el estudio STAHL, que evaluó como objetivo principal el beneficio en la supervivencia, no demostró beneficio con la combinación TACE + sorafenib con un HR de 0.91 (IC 0.68-1.20) pero en una población con HCC avanzado, lo cual no hace extrapolable esta indicación en BCLC-B [323].

Se han evaluado la combinación de otros antiangiogénicos con TACE. La combinación con brivaniv (estudio de fase III BRISK-TA) falló en su objetivo primario de mejora en el TTP [324]. En el estudio de fase II+ del uso de bevacizumab + TACE debió ser suspendido dado a mayor incidencia de shock séptico [325], mientras que con axitinib, la incidencia de hipertensión arterial fue elevada en un estudio de Fase II no aleatorizado [326]. La combinación con otras drogas con otro perfil de mecanismo de acción o inmunoterapia probablemente sea explorada en los próximos años incluyendo Nivolumab + TACE (IMMUTACE NCT03572582 y NCT03143270), entre otros estudios.

Finalmente, se ha evaluado en estudios randomizados y controlados de fase II la tolerabilidad de la combinación de TARE junto con sorafenib, mientras que en un estudio la combinación pareciera ser tolerable (SORAMIC trial, estudio de fase II)[316], en otro estudio la combinación se asoció con una alerta a mayor incidencia de complicaciones biliares post trasplante hepático [327].

Recomendaciones:

1. Por el momento, no se recomienda la combinación de tratamiento locorregional con drogas de efecto sistémico. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.11 Valoración clínica post tratamientos locorregionales.

Luego de todo tratamiento antitumoral se debe evaluar el impacto clínico de dicho tratamiento en la tolerabilidad y el desarrollo de complicaciones de la cirrosis. Es importante tener presente el efecto isquémico en el hígado no tumoral y evaluar el “*timing*” de inicio de tratamiento sistémico aún siendo BCLC-B. En algunos casos, habitualmente es necesario al menos 2 ó 3 sesiones de TACE sucesivas para el control tumoral radiológico [328,329], siendo el número de sesiones de TACE directamente proporcional al tamaño tumoral [330]. Mientras que se ha descrito que la respuesta radiológica completa se ha asociado a mejor sobrevida [330], la insistencia indebida del tratamiento consecutivo con TACE debe contemplar el riesgo de isquemia hepática y descompensación de enfermedad hepática. Una nueva sesión de TACE en un paciente no candidato o no elegible para la misma, puede generar empeoramiento de la expectativa de vida como consecuencia de la descompensación de la cirrosis. Esto debe considerarse como “*progresión intratable*”. En un estudio de la vida real, el RELPEC [331] se observó que a 3 meses luego de la primer TACE en pacientes Child Pugh A, la proporción de progresión pos TACE hacia Child Pugh B o C fue de 13.8% y 15.9%, respectivamente [331]. En Argentina, el tratamiento secuencial adecuado de TACE-tratamiento sistémico impacto positivamente en la sobrevida cuando se lo comparó con aquellos con progresión intratable [332].

Si bien se han publicado distintos score para la identificación de candidatos a re-TACE como el score de ART, STATE-ART score y score de HAP [333-335], el juicio clínico debe anteponerse al uso de estos scores ya que la construcción de los mismos ha sido metodológicamente no robustos en la selección de pacientes y *timing* de variables incluidas. Recientemente, en el estudio de vida real, OPTIMIS (NCT01933945), se observó que la insistencia indebida de tratamientos locorregionales promueve la no posibilidad de iniciar tratamiento secuencial sistémico de primera línea por descompensación de enfermedad hepática y un impacto negativo en la sobrevida.

Recomendaciones:

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

6.12. Tratamiento sistémico del hepatocarcinoma avanzado.

Tratamiento sistémico de primera línea.

Durante décadas pasadas se ha intentado sin éxito la implementación del tratamiento sistémico del HCC en pacientes con estadio avanzado mediante el uso de quimioterapia clásica u hormonoterapia. Ensayos con doxorubicina y combinaciones, asimismo el uso de Tamoxifeno han fallado dado a no eficacia demostrada o elevada toxicidad en pacientes con enfermedad hepática concomitante [175].

El sorafenib ha sido desde el 2008 la primer droga con eficacia demostrada para el tratamiento en este estadio [176,336]. Esta droga es un inhibidor de multiquinasas que bloquea una familia de receptores del VEGF y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGF). Ha demostrado poseer propiedades tanto antiproliferativas como antiangiogénicas y está indicado en pacientes con HCC avanzado o BCLC-C o BCLC-B que no responden a la terapéutica recomendada o que por algún motivo no la pueden recibir [176,336]. En nuestro país, a partir del 2008 disponemos del sorafenib en comprimidos de 200 mg para ser administrados por vía oral en dosis recomendadas de 800 mg divididos en 2 tomas diarias. Dos ECCA demostraron una mejor sobrevida con una reducción relativa de riesgo de muerte en el tiempo de 70% [HR de 0.69 (IC 95% 0.55;0.87)] con el sorafenib respecto a placebo/soporte paliativo [176,336]. Asimismo, se observó un beneficio en prolongar el TTP, evaluada mediante criterios RECIST 1.0 [HR 0.58 (IC 95% 0.45;0.74)], con una mediana del tiempo a la progresión radiológica con sorafenib de 5.5 meses. Si bien la respuesta radiológica objetiva (suma de respuesta completa y respuesta parcial) es infrecuente y fue menor al 2%, el sorafenib induce estabilidad tumoral radiológica superior al 70% con un control de enfermedad global del 43% [176] y del 53% [336], respectivamente. En estos dos ECCAS los criterios de elegibilidad fueron pacientes en estadio BCLC-B o C, score de Child Pugh A, performance status 0-1, recuento plaquetario superior a 60000/mm³, hemoglobina $\geq 8,5$ gr/dl, albúmina $\geq 2,8$ gr/dl y creatinina $\leq 1,5$ mg/dl [176,336]. Se ha intentado explorar en estudios de vida real la seguridad y efectividad de la extensión del uso de sorafenib en pacientes con enfermedad hepática más avanzada [337-339]. En el estudio GIDEON de cohorte prospectiva la incidencia de efectos adversos y la discontinuidad del tratamiento fue mayor en los pacientes Child Pugh B, sobre todo en pacientes Child Pugh B8-9 [340]. Si bien la mediana de sobrevida fue significativamente inferior en pacientes Child Pugh B y notoriamente inferior en pacientes Child Pugh C, la mediana de sobrevida fue superior en aquellos con un score de hasta 7 respecto a aquellos con Child Pugh B8 o B9 [340].

Desde el 2008 a la fecha se han realizado muchos ensayos clínicos probando nuevas drogas para el tratamiento de primera línea del HCC sea de diseño de no inferioridad [ej: sunitinib [341] y brivanib [342]] o de superioridad [ej: erlotinib [343], linifanib [344], dovitinib [345]] y que han fallado en demostrar eficacia terapéutica o excesiva toxicidad

[bevacizumab + sorafenib [346]]. También se han explorado combinación de citostáticos (esquemas FOLFOX o GEMOX) sin eficacia demostrada y con mayor efectos adversos [347-349].

Recientemente dos esquemas terapéuticos han demostrado por un lado la no inferioridad (lenvatinib, estudio REFLECT) y por otro, la superioridad en cuanto a sobrevida respecto al sorafenib (bevacizumab + atezolizumab, estudio IMbrave).

El estudio REFLECT fue un ECCA de fase III, abierto (no ciego) de no inferioridad del lenvatinib respecto a sorafenib en relación a sobrevida global [177]. Esta droga es un inhibidor de los receptores 1-3 del VEGF, de los receptores 1-4 del factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FGF) y del receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Los criterios de elegibilidad del estudio REFLECT fueron pacientes con función hepática conservada (Child-Pugh A), buen estado funcional (ECOG 0-1) y con tumores avanzados (BCLC-B con progresión intratable o BCLC-C), excluyendo aquellos pacientes con invasión tumoral de tronco portal y aquellos con compromiso tumoral intrahepático >50% del volumen hepático. El metabolismo de esta droga es primariamente hepática por la citocromo P450 3A y puede provocar diferentes perfiles de toxicidad de acuerdo al nivel de funcionalidad hepática por lo que la dosis recomendada es de 12 mg/día o de 8 mg/día vía oral para los pacientes Child Pugh A, ajustado al peso corporal (12 mg día vía oral para ≥ 60 kg y de 8 mg para aquellos con <60 kg) [177,350]. En el análisis por intención de tratar, el objetivo primario de no inferioridad en la sobrevida global fue logrado, con una mediana de sobrevida de 13.6 meses para el lenvatinib y de 12.3 meses para el sorafenib [HR 0.92, IC 95% 0.79;1.06][177]. Asimismo, se observó una mejor sobrevida libre de progresión y tiempo a la progresión radiológica (TTP), junto con mayor tasa de respuesta objetiva radiológica (ORR) considerando el criterio de mRECIST. En el REFLECT, la duración del tratamiento con sorafenib fue llamativamente inferior a los estudios SHARP y Asia-Pacífico, aún sin haber diferencias significativas respecto a la incidencia de discontinuación del tratamiento entre lenvatinib y sorafenib a causa de efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes en el brazo de lenvatinib fueron la hipertensión arterial, la proteinuria, disfonía e hipotiroidismo, en cambio la diarrea, el síndrome mano-pie y la alopecia fueron más frecuentes con sorafenib. Asimismo, hubo una mayor incidencia de eventos adversos severos con el lenvatinib (57% vs 49%). El resultado obtenido en el ensayo clínico REFLECT modifica las posibilidades terapéuticas futuras de los pacientes con HCC irresecable, permitiendo su indicación alternativa al sorafenib como primera línea de tratamiento. Quedan aún por identificar los subgrupos de pacientes que obtendrán mayor

beneficio con una u otra droga, como también evaluar cuál será la droga de elección para segunda línea luego de progresión tumoral.

Inmunoterapia en primera línea de tratamiento sistémico.

La inmunoterapia en el tratamiento del cáncer es todo un desafío y abre un nuevo paradigma. La inhibición fisiopatogénica de la respuesta inmune inducida por células tumorales vía muerte celular programada (PD-1 y sus ligandos PDL-1, PDL-2) y la proteína citotóxica 4 asociada a linfocitos T (CTLA-4 y sus ligandos), ha sido foco de terapéutica actual en oncología y novedosamente en HCC tanto en primera como segunda línea y en otros escenarios de adyuvancia. En el año 2005 se desarrolló el primer anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti PD-1 (nivolumab) y que bloquea dicha inhibición de la respuesta T. Posteriormente, se desarrollaron: moléculas anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab IgG4), anti CTLA-4 (tremelimumab IgG1, ipilimumab IgG1) y anti PD-L1 (atezolizumab IgG1, durvalumab IgG1 y avelumab IgG1). Todos estos son denominados “*inhibidores check-point*”. Dado la inducción de desinhibición de la respuesta inmunológica por estas moléculas, se ha tenido recaudo en el tratamiento de pacientes con infección crónica por HBV o HCV ya que podrían generar rebrotes bioquímicos de daño hepático inducido por la respuesta inmunológica. Actualmente se encuentran en desarrollo y en vías de publicación distintos ECCAs en primera línea con inmunoterapia sola o combinada controlados con sorafenib o lenvatinib como referencia. Recientemente el estudio CheckMate-459 de fase III (NCT02576509) en pacientes con HCC avanzado (Child A, ECOG 0-1, BCLC-B ó C, ausencia de invasión tumoral de tronco portal) no demostró la superioridad del nivolumab (240 mg en infusión iv cada 2 semanas) vs sorafenib en cuanto a mejoría en la sobrevida global. Para un umbral de eficacia en cuanto a su objetivo primario de ganancia en sobrevida equivalente a un HR de 0.84 y un nivel de valor alfa o $P=0.041$. Si bien la mediana de sobrevida fue de 16.4 meses en la rama nivolumab y de 14.7 meses en la rama sorafenib, el efecto no fue significativo [HR 0.85 (IC 0.72-1.02); $P=0.07$]. Tampoco hubo una diferencia significativa en cuanto al tiempo libre de progresión [HR 0.93 (IC 0.79-1.10)], a pesar de una mayor respuesta radiológica objetiva (ORR) a favor de nivolumab (15% vs 7% con sorafenib). En un análisis post-hoc, se observó que en la rama sorafenib hubo mayor proporción de terapia subsiguiente vs nivolumab (53% vs 49%). Los eventos adversos relacionados más frecuentes observados con nivolumab fueron fatiga, prurito, rash, elevación de transaminasas, diarrea, hiporexia y náuseas. El tratamiento con nivolumab se asoció con un mejor perfil de seguridad comparado con sorafenib con menor incidencia de eventos adversos relacionados grado 3/4 (22% vs 49%).

Más recientemente, se ha presentado los resultados del estudio de fase III, abierto, IMbrave-150 (NCT03434379) que evaluó la superioridad en cuanto a supervivencia global de la combinación de inmunoterapia con atezolizumab 1200 mg iv cada 3 semanas (anti-PD-L1) y con el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab 15 mg/kg iv cada 3 semanas versus sorafenib 800 mg día. Se incluyeron pacientes con HCC avanzado, ECOG 0-1 y con función hepática preservada, en ausencia de invasión vascular de tronco portal. Se aleatorizó con una relación 2:1 estratificado por los siguientes variables basales: región geográfica, ECOG 0/1, presencia de invasión macrovascular y/o enfermedad extrahepática y nivel de AFP <400/≥400 ng/ml. La combinación de atezolizumab/bevacizumab demostró una mayor supervivencia con medianas aún no reportadas para dicha rama vs una mediana de supervivencia global en la rama sorafenib de 13.2 meses y una medida de efecto a favor de la combinación [HR 0.58 (IC 0.42-0.79); P=0.0006]. Esto equivale a una reducción relativa de riesgo de muerte con la combinación respecto al sorafenib del 42% a una mediana de seguimiento de 8.6 meses. Asimismo, se observó una mayor supervivencia libre de progresión [HR 0.59 (IC 0.47-0.76); P<.0001]. El efecto terapéutico de la combinación fue eficaz en todos los escenarios propuestos de análisis por subgrupos. Se observaron respuestas radiológicas significativamente mayores y más duraderas en la rama intervención respecto al sorafenib, con una respuesta objetiva radiológica (ORR) de 27% vs 12% y un control global de enfermedad radiológica (DCR) de 74% vs 55% (P<.0001). La mediana de duración del tratamiento con atezolizumab fue de 7.4 meses y de bevacizumab de 6.9 meses, mientras que con sorafenib fue de 2.8 meses. La incidencia de cualquier evento adverso y de eventos adversos grado 3/4 (57% vs 55%) fueron similares entre ambas ramas, mientras que se observó una menor incidencia de eventos grado 3/4 relacionados con atezo/bevacizumab respecto a sorafenib (36% vs 46%). La discontinuación por eventos adversos relacionados fue de 16% y 10%, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentemente observados con atezolizumab/bevacizumab fueron la hipertensión arterial, diarrea, proteinuria, hiporexia, elevación de transaminasas, fiebre y reacción infusional.

Se encuentran en desarrollo actual, entre otros, un estudio de fase III en curso de superioridad comparativa de pembrolizumab + lenvatinib vs lenvatinib (LEAP-002, NCT03713593), como también el ensayo clínico HIMALAYA (NCT03298451), que compara sorafenib vs durvalumab (anti PDL-1) vs durvalumab + tremelimumab (CTLA-4), cabozantinib con o sin atezolizumab versus sorafenib (COSMIC-312; NCT03755791) y la combinación de inmunoterapia con nivolumab + ipilimumab versus sorafenib o lenvatinib (CheckMate-9DW; NCT04039607). Por lo tanto, el tratamiento sistémico de

primera línea para el HCC deberá actualizarse en los próximos años en función de estos resultados.

Recomendaciones:

1. Mientras que se aguarda la aprobación por entidades regulatorias de la combinación de atezolizumab con bevacizumab, se recomienda el tratamiento sistémico de primera línea con sorafenib o lenvatinib en pacientes con adecuada función hepática, BCLC B o C, performance status 0-1. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. Quedarian excluidos del tratamiento con atezolizumab/bevacizumab aquellos pacientes con alguna contraindicación para inmunoterapia o ausencia de control virológico adecuado de la hepatitis B. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. No se recomienda el uso de lenvatinib en aquellos pacientes con compromiso hepático superior al 50% del volumen hepático o con compromiso de tronco portal. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

Tratamiento sistémico de segunda línea.

Numerosos ensayos clínicos planteados como 2^{da} línea de tratamiento para el HCC avanzado no pudieron demostrar beneficio clínico en cuanto sobrevida global comparados contra placebo hasta el estudio RESORCE [178]. Se ha explorado el brivanib (BRISK-PS, estudio ECCA de fase III)[351], axitinib (estudio de fase II)[352], everolimus (estudio EVOLVE-1, ECCA de fase III)[353], tivantinib [354] y ramucirumab (estudio REACH I de fase III)[142] con resultados negativos.

En la actualidad, antiangiogénicos como el regorafenib (estudio de fase III - RESORCE) [178], el cabozantinib (estudio de fase III - CELESTIAL) [180,181] y el ramucirumab (estudio de fase III - REACH I y REACH II) [142,355] han demostrado eficacia en segunda línea respecto al placebo.

El estudio RESORCE fue un estudio de fase III controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en pacientes con HCC avanzado, Child-Pugh A, BCLC-B con progresión intratable (al menos 2 progresiones intrahepáticas) o BCLC-C que progresaron bajo tratamiento con sorafenib y que habían presentado tolerancia a la medicación (definida como una dosis previa de sorafenib de al menos 400 mg/día durante los últimos 28 días previo a la aleatorización). La randomización fue 2:1 estratificada acorde a valor de AFP >400 ng/ml, presencia de invasión macrovascular, invasión extrahepática y ECOG 0-1. La dosis de regorafenib fue de 160 mg/día (monodosis diaria) en ciclos de 4 semanas (3

semanas continuo y 1 semana sin medicación o “período OFF”). La mediana de sobrevida fue de 10.6 meses para regorafenib y de 7.8 meses para el placebo, con un HR de 0.62 (IC 0.50;0.79)[178]. Asimismo, el regorafenib presentó beneficio en el tiempo a la progresión radiológica, un mayor DCR (65% vs 36%) y beneficio en la sobrevida en todos los escenarios y análisis de estratificados propuestos aún en poblaciones de peor pronóstico como aquellos con niveles de AFP >400 ng/ml o con invasión de tronco portal [178]. Los efectos adversos fueron los esperados para los inhibidores de multikinasa como hipertensión arterial, fatiga, diarrea y síndrome mano-pie. El 93% presentó eventos adversos, 46% grado III y 4% grado IV, con una discontinuación del tratamiento por intolerancia a la medicación en solo el 10 % de los pacientes [178].

Otro ECCA de fase III (CELESTIAL) comparó cabozantinib 60 mg/día vía oral vs. placebo [181] e incluyó pacientes en estadio BCLC-B o C, Child Pugh A, ECOG 0-1, con tratamiento previo con sorafenib y progresión radiológica post 1 o 2 líneas de tratamiento sistémico previo, tolerantes o intolerantes al sorafenib a diferencia del RESORCE. La mediana de sobrevida fue de 10.2 meses para cabozantinib y de 8 meses para el placebo, con un HR de 0.76 (IC 0.63;0.92). El cabozantinib también presentó beneficio terapéutico en la sobrevida libre de progresión con un mayor DCR (64% vs 33%). Las reducciones de dosis y las discontinuaciones fueron más comunes en el brazo de cabozantinib, lo mismo que los eventos adversos como la eritrodisestesia palmo-plantar, la astenia y la diarrea que fueron más comunes en el brazo de cabozantinib. Asimismo, el efecto en la sobrevida fue significativo aún en población de peor pronóstico basal (AFP >400 ng/ml, invasión macrovascular o enfermedad extrahepática) y en la población en cuyo único tratamiento previo había sido el sorafenib [HR 0.74 (IC 0.59-0.92)]. Es incierto el efecto en tolerantes respecto a intolerantes previos a sorafenib [181].

El anticuerpo monoclonal anti-VEGF ramucirumab 8 mg/kg iv cada 2 semanas se ha explorado inicialmente en segunda línea en pacientes con progresión radiológica post sorafenib (sean tolerantes o no) en dos ECCAs de fase III [142,355]. En el estudio REACH I, no hubo diferencias significativas en la sobrevida respecto al placebo pero en el análisis post hoc por subgrupos se observó que en aquellos pacientes con valores de AFP \geq 400 ng/ml, el ramucirumab fue eficaz respecto al placebo [142]. Esto motivó el desarrollo del ensayo de fase III o REACH II, incluyendo pacientes post-sorafenib (tolerantes o intolerantes) con HCC avanzado, Child Pugh A, BCLC-B o C y con valores de AFP \geq 400 ng/ml [355]. El ramucirumab redujo el riesgo de muerte un 29%, con una mediana de sobrevida de 8.5 meses para grupo ramucirumab y de 7.3 meses para el grupo placebo [HR de 0.71 (IC 0.53;0.95)]. Asimismo, se observó un mayor tiempo a la progresión radiológica y mayor ORR con mayor DCR respecto al placebo (60% vs 39%). El

ramucirumab se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos, principalmente hiponatremia e hipertensión arterial. La eficacia por estratos demostró beneficio terapéutico aún en pacientes con invasión macrovascular o enfermedad extrahepática, siendo no claro el efecto en intolerantes a sorafenib [355].

Inmunoterapia en segunda línea de tratamiento sistémico.

La inmunoterapia contra el HCC ha sido mayormente explorada inicialmente en segunda línea en pacientes con progresión post sorafenib (tolerantes o intolerantes). El tremelimumab ha sido explorado en un ensayo exploratorio de fase II no controlado en pacientes con HCV+. Se observó que el uso de tremelimumab no indujo brotes bioquímicos, en algunos casos se observó marcada disminución de la carga viral del HCV y fue un tratamiento bien tolerado y seguro [356]. En un estudio de fase I/II no controlado con inmunoterapia con nivolumab estudio CheckMate 040 (anti PD-1) en pacientes post progresión o intolerancia a sorafenib, se observó una llamativa y sostenida respuesta radiológica objetiva de 19% [179]. Esto motivo su aprobación transitoria por la FDA en Estados Unidos y por la ANMAT como tratamiento de segunda línea y generó el desarrollo de un estudio de fase CheckMate-459 (NCT02576509), anteriormente mencionado en primera línea vs sorafenib. Se incluyeron pacientes tanto Child Pugh A como Child Pugh B. La 1° fase de escalamiento de dosis de nivolumab analizó diferentes dosis que comprenden desde 0.1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas (en infusión intravenosa continua en 30 minutos) en 48 pacientes con HCC avanzado. Basados en los resultados de la fase de escalamiento de dosis, la dosis de 3 mg/kg o dosis máxima de 240 mg cada 2 semanas fue seleccionada para la fase de expansión, incluyendo 214 pacientes. En este grupo de pacientes, el tratamiento con nivolumab mostró adecuada tolerancia y seguridad y una ORR del 20%, con 3 respuestas completas (CR), 39 respuestas parciales (PR), y un índice de DCR de 64%. Los niveles basales de expresión de PD-L1 en tejido tumoral no impactaron en la sobrevida de manera significativa. La sobrevida a 9 meses fue de 74% (IC 67%;79%). Las respuestas radiológicas fueron más duraderas con nivolumab y se observó mayor respuesta radiológica en pacientes con una expresión tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ vs $< 1\%$ pero con IC entrecruzados. Los pacientes respondieron independientemente de la infección viral crónica por virus HCV o HBV y el haber realizado tratamiento previo con sorafenib. Los efectos adversos más comunes observados fueron: rash, elevación de las enzimas hepáticas y pancreáticas y prurito con frecuencias mayores al 10% de los casos [179].

Por otro lado, el ECCA de fase III, doble ciego de pembrolizumab 200 mg iv cada 3 semanas vs placebo (KEYNOTE-240) en pacientes post-sorafenib (tolerantes o intolerantes), Child A, ECOG 0-1, BCLC B o C y en ausencia de invasión de tronco portal, se evaluó la eficacia en cuanto a sobrevida con un umbral de eficacia no logrado en función de la hipótesis del estudio con un valor de P estimado en 0.002 [357]. El estudio se aleatorizó de manera 2:1, estratificado por valores de AFP ≥ 200 ng/ml, ECOG 0-1, región y presencia de invasión macrovascular. Si bien la mediana de sobrevida fue superior en la rama pembrolizumab (13.9 meses) vs placebo (10.6 meses) con un HR de 0.78 (IC 0.71-0.99); P=0.024. Tampoco se logró alcanzar la meta propuesta de mejor sobrevida libre de progresión vs placebo, si bien hubo un discreto beneficio con pembrolizumab [HR 0.72 (CI 0.57-0.90); P=0.022]. La respuesta radiológica fue superior con pembrolizumab (ORR de 18.3% vs 4.4%; P=0.00007) con una mediana de duración de respuesta radiológica en la rama pembrolizumab de 3.8 meses. No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia global de eventos adversos ni de eventos adversos serios pero hubo una mayor incidencia de eventos adversos grado $\frac{3}{4}$ relacionados con el pembrolizumab (18.6% vs 7.5%). La incidencia de eventos adversos inmunomediados fue del 18.3% en la rama pembrolizumab, 7.2% grado $\frac{3}{4}$ y en 3.6% motivaron la suspensión del tratamiento. El perfil de eventos adversos más frecuentemente observados con pembrolizumab fueron la elevación de transaminasas, la fatiga, el prurito, la hiporexia y la diarrea. En el análisis estratificado se observó que pembrolizumab tuvo mayor beneficio en aquellos pacientes con niveles de AFP <200 ng/ml, en aquellos post-progresión (vs intolerantes a sorafenib) y en aquellos con HBV [357].

Recomendaciones:

1. Se recomiendan tanto el regorafenib, cabozantinib o el ramucirumab como opciones de tratamiento sistémico de segunda línea post-progresión bajo sorafenib. El uso de regorafenib deberá estar limitado a aquellos tolerantes a sorafenib y el uso de ramucirumab a aquellos pacientes con niveles de AFP igual o superiores a 400 ng/ml. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. El cabozantinib podría utilizarse como tercera línea de tratamiento sistémico, en pacientes que hayan recibido sorafenib y hasta 2 tratamientos sistémicos previos. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. Ya que los resultados no asientan en un estudio de fase III controlado, el uso de nivolumab como opción en segunda línea es incierto. Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada.

4. El pembrolizumab podría utilizarse como opción en segunda línea en casos seleccionados, con ausencia de invasión de tronco portal e idealmente con niveles de AFP <400 ng/ml. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

6.14 Evaluación clínica pre y post tratamiento sistémico.

Manejo de efectos adversos con drogas inhibidoras multikinasa.

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

Del análisis conjunto por estratos del estudio SHARP y Asia-Pacífico se desprende que el sorafenib presentó eficacia en todos los escenarios evaluados, aún en población de pobre pronóstico basal. De todas maneras, predictores de mayor beneficio al tratamiento con sorafenib son la ausencia de enfermedad extrahepática, la hepatitis C como enfermedad subyacente y un bajo cociente neutrófilos/leucocitos [141]. Valores elevados de AFP (≥ 200 ng/ml) y la invasión vascular macroscópica de tronco portal son variables de pobre pronóstico [141]. Por otro lado, si bien los ideales candidatos al inicio de tratamiento sistémico son aquellos con función hepática preservada, la indicación de tratamiento podría extenderse a pacientes Child Pugh B7 [340]. El uso de score de ALBI (albúmina-bilirrubina)[358] podría ser útil en la evaluación pronóstica pre inicio de sorafenib.

Durante y previo al tratamiento sistémico debe evaluarse en cada visita el desarrollo de eventos adversos relacionados con las drogas y el desarrollo de complicaciones por la enfermedad hepática, que determinarán la necesidad de reducción de dosis, suspensión transitoria o definitiva del fármaco [359]. Esto debe considerarse como “*intolerantes al tratamiento sistémico*”. Si bien no es apropiado la comparación a través de estudios, la discontinuación del tratamiento por eventos adversos fue del 9% con lenvatinib [177], 10% con regorafenib [178], 11% con sorafenib [176,336] y 16% con cabozantinib [181]. Los principales efectos adversos comunes a los inhibidores multikinasa (sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib) dependerán del mecanismo de acción subyacente prioritario. Los inhibidores multikinasa comparten los siguientes eventos adversos y su frecuencia dependerá de su predominante inhibición o mecanismo de acción: eventos dermatológicos incluyendo rash y síndrome mano-pie o eritrodistesia palmo-plantar, diarrea, hipertensión arterial, astenia o fatiga (todos éstos observados en >10%) y proteinuria, elevación de transaminasas, elevación de bilirrubina e hipotiroidismo (en <5%). El ramucirumab comparte algunos eventos adversos pero dado su distinto

mecanismo de acción (anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor VEGF) se ha asociado a mayor incidencia de hiponatremia y de hipertensión arterial [360].

Globalmente el manejo de eventos adversos, la interrupción o suspensión definitiva de un fármaco debiera contemplarse en el marco de guías de severidad de los mismos [361]. En términos generales, para eventos adversos grado I-II debiera tratarse adecuadamente los síntomas y eventualmente ajustarse la dosis hasta desaparición de los síntomas; para eventos adversos grado III se sugiere la suspensión transitoria del fármaco hasta desaparición de los síntomas y reanudar el mismo a mitad de dosis y finalmente, para eventos adversos serios se sugiere discontinuar definitivamente el tratamiento [361].

Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados y controlados frecuentemente con la intención de prevenir y tratar los eventuales eventos adversos. En el caso de sorafenib, idealmente debe iniciarse con dosis de 800 mg día (400 mg cada 12 hs) y ajustar dosis o reducción de dosis a 600 mg o 400 mg día o incluso 400 mg cada 48 hs, acorde a la presencia y severidad de efectos adversos [176,336]. El regorafenib deberia iniciarse con dosis de 160 mg día (4 comprimidos) en monodosis diaria y reajuste de dosis a 120 mg, 80 mg/día [178]. El lenvatinib se administra en monodosis diaria acorde al peso en 8 o 12 mg para pacientes con 60 kg ó más, respectivamente y se debe realizar ajuste de dosis a 8mg, 4 mg/día e incluso 4 mg cada 48 hs [177]. El cabozantinib se administra en monodosis diaria en un único comprimido de 60 mg y se reduce dosis a 40 ó 20 mg día [181].

Se debe evaluar en cada visita la presión arterial, la evaluación exhaustiva de eventos dermatológicos, insistiendo en la prevención y tratamiento de los mismos con cremas con distinta gradación de Urea (5-30%), así como también podrá tratarse con antidiarreicos la presencia de diarrea. Debe evaluarse un laboratorio completo al menos mensual (elevación de bilirrubina, elevación de transaminasas, trastornos tiroideos o pancreáticos exócrinos). Habitualmente, se clasifican los eventos adversos asociados a los antiangiogénicos acorde al tiempo y severidad de presentación: a) muy tempranos o de aparición dentro de los 2 primeros meses de inicio del tratamiento (hipertensión arterial, síndrome mano-pie, rash, edema, prurito y síntomas gastrointestinales), b) tempranos: además de los previos, foliculitis, hipo o hipertiroidismo y c) tardíos: eventos cardiovasculares isquémicos o hemorrágicos, disfunción pancreática exócrina (esteatorrea). Se ha asociado la aparición de efectos adversos dermatológicos tempranos, dentro de los primeros 45 días de inicio del tratamiento, con mejor sobrevida [339,362]. El lenvatinib produce eventos adversos quizás menos sintomáticos (hipertensión arterial, hipotiroidismo y proteinuria), lo cual se sugiere evaluar periódicamente un perfil tiroideo y una orina completa.

Manejo de efectos adversos con inhibidores check-point, inmunoterapia.

Los efectos adversos relacionados con la inmunoterapia o eventos adversos inmunomediados (irAEs) han sido reportados en el 83% de los pacientes y eventos adversos serios en menos del 10% [179,357,363,364]. Estos fármacos han demostrado adecuada tolerancia y baja incidencia de reacciones de hipersensibilidad durante la infusión. Si bien los eventos adversos inmunomediados graves son infrecuentes (<10% de los casos), es importante considerar que éstos pueden ocurrir en cualquier momento e incluso meses posteriores a la suspensión del fármaco. Por esto, es importante tener un bajo umbral de sospecha para un pronto diagnóstico y correcto tratamiento precoz. Los eventos adversos inmunomediados pueden afectar cualquier órgano [365], con una mediana de ocurrencia desde el inicio de 3 a 6 meses, siendo la mediana de ocurrencia más temprana en los anti-CTLA-4 respecto a los anti PD-(L)1 [365]. En la mayoría de los casos no se detectan auto-anticuerpos circulantes. La recurrencia luego de la re-exposición ocurre en el 55% de los casos, siendo mayor el riesgo de recurrencia cuanto menor ha sido el tiempo al desarrollo del primer irAEs [365]. La mayoría de los irAEs son respondedores a la terapia con corticoides y el uso de los mismos no ha impactado negativamente en la terapéutica oncológica. Habitualmente, los irAEs resuelven dentro de las 6 a 8 semanas con la suspensión transitoria de los fármacos y con el uso de esteroides. En general, los irAEs leves más frecuentes ocurren en piel (rash y prurito) y tracto gastrointestinal (diarrea, colitis), siendo los grados III-IV mayormente observados a nivel gastrointestinal [365]. Los eventos adversos más frecuentes reportados y comunes a los inhibidores check-point fueron el rash, prurito, diarrea, fatiga, elevación de transaminasas, elevación de amilasa y lipasa, anemia. La incidencia de eventos adversos inmunomediados fue del 18.3% con pembrolizumab (KEYNOTE-240), 7.2% grado 3/4 [357]. Éstos fueron . La incidencia de eventos adversos inmunomediados fue en cuyo caso y acorde al órgano implicado el manejo va desde la suspensión transitoria de la droga, el inicio de tratamiento esteroideo con meprednisona 0.5 a 2 mg/kg día y la suspensión definitiva de la droga. Por lo tanto, es importante considerar otras guías de práctica clínica para el manejo correcto de estos irAEs y sobre todo, adaptar estas recomendaciones a pacientes con enfermedad hepática crónica y cirrosis [366]. Por lo tanto, el manejo multidisciplinario de estos pacientes es fundamental. Finalmente, es importante tener presente que el riesgo de flares o rebrotes bioquímicos en pacientes con HCV crónica es infrecuente por lo que no se recomienda el tratamiento antiviral como requisito necesario para el inicio; en cambio, en pacientes con HBV crónica, se recomienda tener control viral bajo tratamiento con una carga viral menor a 100 UI/ml [179].

Recomendaciones:

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

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

El objetivo principal de los tratamientos anti tumorales del HCC es idealmente la curación o erradicación del cáncer, evitando la recurrencia tumoral para tratamientos con intención curativa y la mejora en la sobrevida para tratamientos con intención paliativa o no curativa [367]. Dado que la mayoría de los HCC asientan en pacientes con enfermedad hepática en fase de cirrosis, la conjunción de tolerabilidad, complicaciones de los tratamientos y riesgo de descompensación de la cirrosis, hacen de éste cáncer una circunstancia de enorme desafío terapéutico.

Es por esto que en un mismo paciente, puede suceder la progresión de enfermedad hepática o descompensación de la cirrosis durante la evolución propia de la enfermedad hepática o como consecuencia o evento adverso del tratamiento antitumoral instaurado. El riesgo de descompensación y el consecuente impacto en la sobrevida final, es un evento “*competitivo*” en relación a la eficacia de los tratamientos antitumorales específicos. Por esto, es importante considerar que en un mismo paciente puede haber “*progresión radiológica tumoral*” y “*progresión intratable*” dado al desarrollo de descompensación de la cirrosis [367-369].

Por otro lado, la reducción de tamaño o volumen tumoral ha sido extensamente validado como marcador surrogante de mejora en la sobrevida en distintos tipos de cáncer. Sin embargo, el TTP como objetivo primario no deja de tener riesgo de sesgos de información y de selección. Por esto, el TTP es discutible como objetivo duro en términos epidemiológicos y ha sido todo un paradigma oncológico en HCC [367,370]. Reiterados son los ejemplos de falla en la eficacia en mejora en la sobrevida a pesar de un mejor TTP en HCC [284,342]. Si bien la mejora de calidad de vida evaluada mediante cuestionarios de calidad de vida debe ser importante, dejará de ser prioritario en tanto y en cuanto no haya una mejora en la sobrevida. Dicho de una manera más explícita, no hay peor estado de salud que el fallecimiento en sí mismo.

Valoración de la respuesta antitumoral radiológica en hepatocarcinoma.

La evaluación de la respuesta anti tumoral se debe realizar mediante imágenes trifásicas-dinámicas, habitualmente entre las 4-6 semanas de realizado el tratamiento locorregional y cada 8 semanas para la evaluación de tratamientos sistémicos. En el caso de la RFA o PEI se recomienda efectuar el primer control a los 3 meses del procedimiento para evitar confusión por la presencia de cambios inflamatorios inherentes al tratamiento en controles mas tempranos. Cabe mencionar que en este caso la presencia de realce periférico continuo en fase arterial o portal puede ser un hallazgo habitual de origen inflamatorio y no debe ser mal interpretado como persistencia de enfermedad.

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

En términos generales, es importante resaltar que debe nombrarse como "*lesión diana o target*" siempre y cuando cumpla: diagnóstico de HCC, mida al menos 10 mm de diámetro, sea potencialmente tratable y al menos tenga refuerzo arterial en imágenes [329,371]. Luego de la instauración de un tratamiento anti tumoral, puede presentarse respuesta completa -CR- (100% de devascularización, sin evidencia de tumor viable), respuesta parcial -PR- (devascularización mayor del 30%, con persistencia de tumor viable), progresión (incremento de la vascularización mayor al 20%) y enfermedad estable (no presenta cambios, ni respuesta parcial ni progresión) [329,371]. Para estandarizar estos criterios a través de la practica diaria y en ensayos clínicos, existen distintos modelos de evaluación como los criterios RECIST 1.1, mRECIST (RECIST modificados), EASL y WHO. En términos generales, los criterios RECIST contemplan

diámetros tumorales completos mientras que los mRECIST o EASL valoran el refuerzo arterial residual de cada lesión de HCC [329,371]. Se recomienda que la evaluación radiológica se con los mismos criterios objetivables durante el seguimiento de un paciente, idealmente mRECIST para tratamientos locorregionales y RECIST 1.1 o mRECIST para la evaluación de la respuesta de tratamientos sistémicos. Esto es consecuencia del efecto heterogéneo que pueden ejercer los fármacos antiangiogénicos con la dificultosa evaluación del refuerzo arterial en este contexto [372]. La tabla 3 demuestra los criterios de evaluación radiológica acorde a sistemas de evaluación de respuesta. El sistema LIRADS podría también utilizarse en el seguimiento de las lesiones tratadas asignando 4 posibles categorías: **LR-TR no evaluable** (existe una lesión tratada pero no se puede evaluar la respuesta por degradación de la imagen por limitaciones técnicas o artificios), **LR-TR no viable** (la lesión tratada no tiene signos de actividad), **LR-TR equivoca** (la lesión tratada muestra dudosa persistencia de actividad) y por último **LR-TR viable** (lesión tratada que continua con signos de actividad) [115,127]. Sin embargo, aún no se recomienda el LIRADS para la evaluación de la respuesta tumoral ya que aún no ha sido validado en ECCAs.

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

Recomendaciones:

1. Se recomienda que la evaluación radiológica durante el seguimiento de un paciente, sea acorde a un criterio objetivable, idealmente mRECIST para tratamientos locorregionales y RECIST 1.1 o mRECIST para la evaluación de la respuesta de tratamientos sistémicos. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.

7.1. Progresión en estadio intermedio y avanzado.

Con el advenimiento de nuevos tratamientos locorregionales, nuevos tratamientos sistémicos y la futura combinación de ambos, deben haber lineamientos claros en el algoritmo de tratamiento secuencial de estos pacientes. De los ECCAs previos que involucran pacientes en estadio BCLC-B, aquellos con progresión radiológica sostenida a

pesar de dos tratamientos consecutivos de TACE deberían considerarse como elegibles para iniciar tratamiento sistémico de primera línea. Esta recomendación se sustenta en la inclusión o criterios de elegibilidad de ECCAS de tratamiento sistémico de primera línea [176,177,342]. Una opción con evidencia aún incierta es la utilización de TARE en pacientes con progresión radiológica luego de primer sesión de TACE, siendo elegibles para TARE en BCLC-B. En un análisis post hoc del SARAH, aún deja incierta un área de futura exploración de la TARE como rescate en pacientes con progresión radiológica BCLC-B post primer sesión de TACE [314,315].

En pacientes bajo tratamiento sistémico de primera línea, la progresión radiológica define elegibilidad para iniciar tratamiento de segunda línea [178,179,181,355]. Sin embargo, el tipo de progresión radiológica en pacientes BCLC-C marca pronóstico y guía la toma de decisiones respecto al inicio de segunda línea [369]. La presencia de nueva lesión intrahepática (excepto el compromiso difuso) o aumento del diámetro de lesión previa intrahepática tienen mejor pronóstico que la presencia de nueva lesión extrahepática/aumento del diámetro de lesión extrahepática y de nueva invasión vascular [369]. Por lo tanto, para iniciar tratamiento sistémico de segunda línea se sugiere aguardar segunda progresión intrahepática en aquellos pacientes en BCLC-B bajo tratamiento con sorafenib [369].

Recomendaciones:

1. Se recomienda iniciar tratamiento sistémico de primera línea en pacientes en estadio BCLC-B con progresión radiológica a pesar de dos tratamientos consecutivos de TACE. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
2. En pacientes BCLC-B o C bajo tratamiento sistémico de primera línea, la progresión radiológica define elegibilidad para iniciar tratamiento sistémico de segunda línea. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.
3. En casos de progresión únicamente intrahepática (excluyendo invasión difusa o vascular), para iniciar tratamiento sistémico de segunda línea se sugiere aguardar segunda progresión intrahepática consecutiva. Recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

8.0. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico y fibrolamelar.

Dado que la gran mayoría de los pacientes con HCC presentan cirrosis, las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento del HCC representan mayormente a esta población. Sin embargo es conveniente establecer las siguientes aclaraciones: a) el

diagnóstico de hepatocarcinoma en paciente sin cirrosis debe establecerse mediante la histología y b) el algoritmo BCLC no contempla el manejo de pacientes sin cirrosis. En estos pacientes se sugiere contemplar como primera línea la RQ, aún cuando la carga tumoral intrahepática sea grande o con HCC multinodular o con invasión portal subsegmentaria (en ausencia de enfermedad extrahepática). Los tratamientos sistémicos o con otros citostáticos (quimioterapia sistémica) no están sustentados en evidencia de calidad alta y se han explorado en reporte de casos o serie de casos. La evidencia actual sobre el tratamiento en pacientes con HCC fibrolamelar no permite sustentar recomendaciones firmes en este subgrupo de pacientes ya que en la mayoría de los ECCAs han sido excluidos. Por lo tanto, la decisión terapéutica deberá individualizarse, optando por estrategias terapéuticas locorregionales.

Recomendaciones:

1. Se recomienda confirmar mediante anatomía patológica el diagnóstico de HCC en pacientes en hígado sano (ver recomendaciones y calidad de la evidencia en módulos de epidemiología y diagnóstico). En caso de HCC inoperable en pacientes con hígado sano o no cirrótico, se puede contemplar utilizar el algoritmo BCLC pero se recomienda individualizar el tratamiento. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

9.0. Consideraciones finales.

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

Con el avance de tecnologías sanitarias, tanto diagnósticas como terapéuticas en HCC, es imperioso la conformación de equipos multidisciplinarios. Este enfoque debe estar compuesto idealmente de hepatólogos, oncólogos, cirujanos hepatobiliares y de trasplante, imagenólogos e intervencionistas además de patólogos específicamente formados [8].

Dado que la gran mayoría de los HCC asientan en pacientes con enfermedad hepática pre existente o con factores de riesgo para el desarrollo de las mismas, el rol del hepatólogo clínico en el manejo de estos pacientes debe ser prioritario [8]. Esto se sustenta no solo en que la mayor parte de la evidencia científica proviene desde la Hepatología [79,98,147,149,170,176-178,278,303,373], sino además, el hepatólogo es el primer punto de contacto que se instaura entre paciente y su entorno familiar y con el equipo médico [374-377]. Específicamente, el hepatólogo es el principal encargado de identificar los sujetos con mayor riesgo de desarrollar HCC y planificar su vigilancia clínica, ahondar el diagnóstico precoz, el correcto diagnóstico y adecuada estadificación de la enfermedad,

evaluando la severidad de la enfermedad hepática subyacente, su tratamiento etiológico, así como el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática y de las distintas modalidades terapéuticas. El hepatólogo debe ser el responsable de implementación de tratamientos oncológicos tanto locorregionales, trasplante hepático y sistémicos. Finalmente puede ser puente entre el paciente y la posibilidad de participar de ensayos clínicos tanto en el desarrollo de nuevas modalidades diagnósticas y terapéuticas.

Recomendaciones:

1. Se recomienda conformar equipos multidisciplinares con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del HCC, siendo clave y central el rol del hepatólogo clínico. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia incierta.

Participación de Panel de Expertos.

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

Declaración de Conflictos de Interés.

Agradecimientos.

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

Referencias.

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

- [16] Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, et al. Accepted Manuscript 2017:1–27. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.011.
- [17] Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5–S16. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.011.
- [18] Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1230–7. doi:10.1136/gut.41.6.845.
- [19] Kim D, Li AA, Perumpail BJ, Gadiparthi C, Kim W, Cholankeril G, et al. Changing Trends in Etiology- and Ethnicity-Based Annual Mortality Rates of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Hepatology* 2018. doi:10.1002/hep.30161.
- [20] Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol* 2010;9:63–9.
- [21] Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010;65:1285–90. doi:10.1590/S1807-59322010001200010.
- [22] Costentin CE, Amaddeo G, Decaens T, Boudjema K, Bachellier P, Muscari F, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int Jnl Lab Hem* 2015;38:1515–25. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03994.x.
- [23] Fassio E, Miguez C, Soria S, Palazzo F, Gadano A, Adrover R, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:47–52.
- [24] Piñero F, Pages J, Marciano S, Fernández N, Silva J, Anders M, et al. Fatty liver disease, an emerging etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina. *Wjh* 2018;10:41–50. doi:10.1007/s10620-015-3821-7.
- [25] Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, Bailly F, Maynard M, Ouziel G, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2017;158:1122–7. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005.
- [26] El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016;64:130–7. doi:10.1002/hep.28535.
- [27] Ganne-Carrié N, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama* 2012;308:2584–93. doi:10.1001/jama.2012.144878.
- [28] Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease. *Ygast* 2009;136:138–48. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.014.
- [29] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954–61. doi:10.1002/hep.22870.
- [30] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2009;50:923–8. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.014.

- [31] Hoshida Y. Molecular epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clinical Liver Disease* 2013;1:177–9. doi:10.1002/cld.117.
- [32] Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al. Maintenance Peginterferon Therapy and Other Factors Associated With Hepatocellular Carcinoma in Patients With Advanced Hepatitis C. *Ygast* 2011;140:840–1. doi:10.1053/j.gastro.2010.11.050.
- [33] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018;68:25–32. doi:10.1016/j.jhep.2017.08.030.
- [34] Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Ygast* 2018;1–67. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.015.
- [35] Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *Journal of Hepatology* 2018;1–32. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.010.
- [36] Romano A, Angeli P, Piovesan S, Noventa F, Anastassopoulos G, Chemello L, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *Journal of Hepatology* 2018;1–9. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.009.
- [37] Piñero F, Mendizabal M, Ridruejo E, Herz Wolff F, Ameigeiras B, Anders M, et al. Treatment with direct-acting antivirals for HCV decreases but does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2019;39:1033–43. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.019.
- [38] Chen C-J, Yang HI, Su J, Jen C-L, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama* 2006;295:65–73. doi:10.1001/jama.295.1.65.
- [39] Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486–93. doi:10.1002/hep.24221.
- [40] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High Levels of Hepatitis B Surface Antigen Increase Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Low HBV Load 2012;1–13. doi:10.1053/j.gastro.2012.02.007.
- [41] Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations Between Hepatitis B Virus Genotype and Mutants and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:1134–43. doi:10.1093/jnci/djn243.
- [42] PhD H-IY, MD PM-FY, MD PHL-YC, MD PK-HH, MD PP-JC, MD D-YK, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncology* 2011;12:568–74. doi:10.1016/S1470-2045(11)70077-8.
- [43] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885–94. doi:10.1002/hep.24121.
- [44] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. CLINICAL—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT. *Ygast* 2010;138:1747–1754.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [45] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *Journal of Hepatology* 2016;64:800–6. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.035.
- [46] Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et

- al. The Risk of Hepatocellular Carcinoma Decreases After the First 5 Years of Entecavir Or Tenofovir in Caucasians with Chronic Hepatitis B. vol. 66. 2017. doi:10.1002/hep.29320.
- [47] Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology* 2014;25:1526–35. doi:10.1038/ejcn.2012.20.
- [48] Vandenbulcke H, Moreno C, Colle I, Knebel J-F, Francque S, Sersté T, et al. Alcohol intake increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: a prospective study. *Journal of Hepatology* 2016;1–40. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.031.
- [49] Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Iloeje U, Chen CJ. Obesity and Alcohol Synergize to Increase the Risk of Incident Hepatocellular Carcinoma in Men. *Yjcg* 2010;8:891–2. doi:10.1016/j.cgh.2010.06.027.
- [50] Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2005;42:218–24. doi:10.1016/j.jhep.2004.10.005.
- [51] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:841–7–W295. doi:10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004.
- [52] Bucci L, Garuti F, Camelli V, Lenzi B, Farinati F, Giannini EG, et al. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;43:385–99. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04414.x.
- [53] Costentin CE, Mourad MA, Lahmek P, Causse MX, Pariente MA, Hagege MH, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Diagnosed at a Later Stage in Alcoholic Patients: Results of a Prospective, Nationwide Study. *Cancer* 2018;1–9. doi:10.1002/cncr.31215.
- [54] Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827–38. doi:10.1111/add.12112.
- [55] Papatheodoridis GV, Pietro Lampertico, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2010;53:348–56. doi:10.1016/j.jhep.2010.02.035.
- [56] Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;38:98–106. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.07057.x.
- [57] Cho JY, Paik YH, Sohn W, Cho HC, Gwak G-Y, Choi MS, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease. *Gut* 2014;63:1943–50. doi:10.1136/gutjnl-2013-306409.
- [58] Kim G-A, Lee HC, Kim M-J, Ha Y, Park EJ, An J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: A need for surveillance. *Journal of Hepatology* 2015;62:1092–9. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.031.
- [59] BRUIX J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJJ, et al. Maintenance Therapy With Peginterferon Alfa-2b Does Not Prevent Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C. *Ygast* 2011;140:1990–9. doi:10.1053/j.gastro.2011.03.010.
- [60] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related

- cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology* 2016;1–7. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.015.
- [61] Piñero F, Mendizabal M, Ridruejo E, Herz Wolff F, Ameigeiras B, Anders M, et al. Treatment with direct-acting antivirals for HCV decreases but does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2019;39:1033–43. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.019.
- [62] Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Wolff FH, Anders M, Reggiardo V, et al. *Journal Pre-proof* 2020:1–26. doi:10.1016/j.cgh.2020.02.044.
- [63] Huang AC, Mehta N, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatology* 2018;68:449–61. doi:10.1111/ajt.14381.
- [64] Piñero F, Boin I, Chagas A, Quinonez E, Marciano S, Vilatoba M, et al. *Direct-acting antivirals and hepatocellular carcinoma: no evidence of higher waitlist progression or post-transplant recurrence*. *Liver Transplantation* 2020:1–28. doi:10.1002/lt.25744.
- [65] GELATTI U, COVOLO L, FRANCESCHINI M, PIRALI F, TAGGER A, RIBERO M, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *Journal of Hepatology* 2005;42:528–34. doi:10.1016/j.jhep.2004.11.039.
- [66] Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *European Journal of Cancer Prevention* 2017;26:368–77. doi:10.1097/CEJ.0000000000000252.
- [67] Mancebo A, Diéguez MLG, Cadahía V, Varela M, Pérez R, Navascués CA, et al. Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups. *Yjcgh* 2013;11:95–101. doi:10.1016/j.cgh.2012.09.007.
- [68] Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Iloeje U, Chen CJ. Obesity and Alcohol Synergize to Increase the Risk of Incident Hepatocellular Carcinoma in Men. *Yjcgh* 2010;8:891–2. doi:10.1016/j.cgh.2010.06.027.
- [69] Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2011;130:1639–48. doi:10.1515/BC.2009.111.
- [70] SAUNDERS D, SEIDEL D, ALLISON M, LYRATZOPOULOS G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma - epidemiologic evidence. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04271.x.
- [71] Wu J-C, Huang Y-H, Chau G-Y, Su C-W, Lai C-R, Lee P-C, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2009;51:890–7. doi:10.1016/j.jhep.2009.07.009.
- [72] Ivan Fan-Ngai Hung DK-HWRT-PPDY-TFAH-WCW-KSJY-YFAC-YCJC-HYRTOCC-LLM-FY. Risk Factors and Post-Resection Independent Predictive Score for the Recurrence of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma 2016:1–15. doi:10.1371/journal.pone.0148493.
- [73] Chen L-T, Chen M-F, Li L-A, Lee P-H, Jeng L-B, Lin D-Y, et al. Long-Term Results of a Randomized, Observation-Controlled, Phase III Trial of Adjuvant Interferon Alfa-2b in Hepatocellular Carcinoma After Curative Resection. *Annals of Surgery* 2012;255:8–17. doi:10.1097/SLA.0b013e3182363ff9.
- [74] Wu C-Y, Chen Y-J, Ho HJ, Hsu Y-C, Kuo KN, Wu M-S, et al. Association Between Nucleoside Analogues and Risk of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Recurrence Following Liver Resection. *Jama* 2012;308:1906. doi:10.1001/2012.jama.11975.
- [75] Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, et al. Effects

- of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:963-7.
- [76] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *Hepatology* 2006;44:1543-54. doi:10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00003.
- [77] Reig MA, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *Journal of Hepatology* 2016;65:719-26. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.008.
- [78] The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma ANRS CO22 HEPATHER CCACCC. Lack of evidence of an effect of Direct Acting Antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CIRVIR and CO23 CUPILT cohorts). *Journal of Hepatology* 2016:1-33. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.045.
- [79] Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-8.
- [80] Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis:A Multi-Center Cohort Study. *Ygast* 2018;155:431-442.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.027.
- [81] Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-10. doi:10.1136/jms.6.2.108.
- [82] Chen J-G, Parkin DM, Chen Q-G, Lu J-H, Shen Q-J, Zhang B-C, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204-9. doi:10.1258/096914103771773320.
- [83] Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130. doi:10.1007/s00432-004-0552-0.
- [84] Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-85. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<977::AID-CNCR6>3.0.CO;2-9.
- [85] van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KMJ, Klümpen H-J, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *Journal of Hepatology* 2015;63:1156-63. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.012.
- [86] Singal AG, Tiro J, Li X, Adams-Huet B, Chubak J. Hepatocellular Carcinoma Surveillance Among Patients With Cirrhosis in a Population-based Integrated Health Care Delivery System. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2017;51:650-5. doi:10.1097/MCG.0000000000000708.
- [87] Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance 2017:1-7. doi:10.1038/bjc.2016.422.
- [88] Yu2
HYKHLYJMLJYNHCYJKJHLDHLJHYHALYCYCEJCSJYHYKHLYJMLJYNHCYJKHY
KHYLJMLJYNHCYJKJHLDHLJHYHALYCYCEJCSJ. Intensity of surveillance for hepatocellular carcinoma determines survival in patients at risk in a hepatitis

- B-endemic area. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2018;2018:1–12. doi:10.1111/apt.14623.
- [89] Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Hiraoka A, Tsuji K, et al. Impact of Hepatocellular Carcinoma Etiology and Liver Function on the Benefit of Surveillance: a Novel Approach for the Adjustment of Lead-time Bias. *Liver International* 2018;2018:1–35. doi:10.1111/liv.13927.
- [90] Franco Trevisani, DIntino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum a-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *Journal of Hepatology* 2001;2001:570–5.
- [91] Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, et al. A new approach to the use of. *Br J Cancer* 2014;112:69–76. doi:10.1038/bjc.2014.536.
- [92] SINGAL A, Volk ML, WALJEE A, SALGIA R, HIGGINS P, ROGERS MAM, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009;30:37–47. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x.
- [93] Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001624. doi:10.1371/journal.pmed.1001624.s005.
- [94] Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Jackson S, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost–utility analysis. *Br J Cancer* 2008;98:1166–75. doi:10.1038/sj.bjc.6604301.
- [95] Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost Effectiveness of Alternative Surveillance Strategies for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Yjcg* 2008;6:1418–24. doi:10.1016/j.cgh.2008.08.005.
- [96] Cucchetti A, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, Farinati F, Del Poggio P, et al. Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *Journal of Hepatology* 2012;56:1089–96. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.022.
- [97] Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, Renaut-Vantroys T, Rosa I, Bouvier A-M, et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis aware of their HCV status improves survival: A modeling approach. *Hepatology* 2014;59:1471–81. doi:10.1002/lt.21778.
- [98] Cucchetti A, Trevisani F, Pecorelli A, Erroi V, Farinati F, Ciccarese F, et al. Accepted Manuscript. *Journal of Hepatology* 2014:1–25. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.037.
- [99] Cucchetti A, Trevisani F, Bucci L, Ravaioli M, Farinati F, Giannini EG, et al. Years of life that could be saved from prevention of hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2016;43:814–24. doi:10.1111/apt.13554.
- [100] Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2000;6:320–5. doi:10.1053/lv.2000.4875.
- [101] Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251–9. doi:10.1136/gut.48.2.251.
- [102] Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterology* 2002;97:734–44. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05557.x.
- [103] Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et

- al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *Journal of Hepatology* 2010;53:291–7. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.010.
- [104] Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of Hepatocellular Carcinoma at Advanced Stages Among Patients in the HALT-C Trial: Where Did Surveillance Fail? *Am J Gastroenterology* 2013;108:425–32. doi:10.1016/j.cld.2004.12.006.
- [105] Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, Di Marco M, Rapaccini GL, Benvegnù L, et al. Factors That Affect Efficacy of Ultrasound Surveillance for Early 2014:1–9. doi:10.1016/j.cgh.2014.02.025.
- [106] Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987–97. doi:10.1002/hep.24545.
- [107] Kim SY, An J, Lim Y-S, Han S, Lee J-Y, Byun JH, et al. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:456. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3147.
- [108] Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography - a randomised study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;38:303–12. doi:10.1038/ajg.2010.432.
- [109] Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des- γ -Carboxy Prothrombin and α -Fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Ygast* 2010;138:493–502. doi:10.1053/j.gastro.2009.10.031.
- [110] Davila JA, Henderson L, Kramer JR, Kanwal F, Richardson PA, Duan Z, et al. Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med* 2011;154:85–93. doi:10.7326/0003-4819-154-2-201101180-00006.
- [111] Amit G Singal MNBA-HACYJATJAMASLWML. HHS Public Access 2017:1–19. doi:10.1038/ajg.2012.449.
- [112] Piñero F, Marciano S, Fernández N, Silva J, Zambelo Y, Cobos M, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer therapeutic algorithm for hepatocellular carcinoma in the daily practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:376–83. doi:10.1097/MEG.0000000000001049.
- [113] Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: The problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34. doi:10.1148/radiology.219.2.r01ma40445.
- [114] Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, et al. Accepted Manuscript. *European Journal of Radiology* 2018:1–46. doi:10.1016/j.ejrad.2018.01.025.
- [115] Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG, et al. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology* 2018;286:29–48. doi:10.1148/radiol.2017170554.
- [116] Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS Policy for Liver Transplant Allocation: Standardization of Liver Imaging, Diagnosis, Classification, and Reporting of Hepatocellular Carcinoma. vol. 266. *Radiology*; 2013. doi:10.1148/radiol.12121698.
- [117] Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*

- 2008;47:97–104. doi:10.1002/hep.21966.
- [118] Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma 62 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *Journal of Hepatology* 2012;56:1317–23. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.004.
- [119] Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034–42. doi:10.1053/jhep.2003.50409.
- [120] Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS Policy for Liver Transplant Allocation: Standardization of Liver Imaging, Diagnosis, Classification, and Reporting of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* 2013;266:376–82. doi:10.1148/radiol.12121698.
- [121] Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2015;275:97–109. doi:10.1148/radiol.14140690.
- [122] Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med* 2015;162:697. doi:10.7326/M14-2509.
- [123] Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiology* 2015:1–20. doi:10.1007/s00261-015-0592-8.
- [124] Ishigami K, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Asayama Y, Tajima T, et al. Hepatocellular Carcinoma with a Pseudocapsule on Gadolinium-enhanced MR Images: Correlation with Histopathologic Findings. *Radiology* 2009;250:435–43. doi:10.1148/radiol.2501071702.
- [125] Renzulli M, Golfieri R, Bologna Liver Oncology Group (BLOG). Diagnostic Performance of gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging in the Detection of hccs and allocation of Transplant recipients on the Basis of the Milan criteria and UnOs guidelines: Correlation with Histopathologic Findings. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015;31:69–80. doi:10.1148/radiol.14140141.
- [126] Jang H-J, Kim TK, Wilson SR. Small nodules (1–2cm) in liver cirrhosis: Characterization with contrast-enhanced ultrasound. *European Journal of Radiology* 2009;72:418–24. doi:10.1016/j.ejrad.2008.08.011.
- [127] Kim H-D, Lim Y-S, Han S, An J, Kim G-A, Kim SY, et al. Evaluation of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma by Magnetic Resonance Imaging With Gadoxetic Acid Detects Additional Lesions and Increases Overall Survival 2018:1–12. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.051.
- [128] Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, et al. Contrast enhanced ultrasound identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a large multicenter retrospective study. *Journal of Hepatology* 2017:1–36. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.007.
- [129] Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology* 2014;61:1056–65. doi:10.1016/j.acra.2013.01.016.
- [130] Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012;61:1481–7. doi:10.1136/gutjnl-2011-301862.

- [131] Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int* 2007;2:17–30. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1.
- [132] Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and Prognostic Role of alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or Neither? *Am J Gastroenterology* 2006;101:524–32. doi:10.1016/S0024-3205(98)00529-3.
- [133] Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver International* 2009;29:502–10. doi:10.1016/0016-5085(86)90919-4.
- [134] Ma W-J, Wang H-Y, Teng L-S. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Onc* 2013;11:212. doi:10.1186/1477-7819-11-212.
- [135] Santambrogio R, Opocher E, Costa M, Barabino M, Zuin M, Bertolini E, et al. Hepatic Resection for “BCLC Stage A” Hepatocellular Carcinoma. The Prognostic Role of Alpha-Fetoprotein. *Ann Surg Oncol* 2011;19:426–34. doi:10.1007/s11605-008-0652-2.
- [136] Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim Y-S, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2006;17:684–92. doi:10.1148/radiology.161.2.3020612.
- [137] Kao WY, Chiou YY, Hung HH, Su CW, Chou YH, Wu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein response can predict prognosis in hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation therapy. *Clinical Radiology* 2012;67:429–36. doi:10.1016/j.crad.2011.10.009.
- [138] Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon J-H, Kim YJ, et al. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as First-Line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis. *Radiology* 2014;270:900–9. doi:10.1148/radiol.13130940.
- [139] Wang Y, Chen Y, Ge N, Zhang L, Xie X, Zhang J, et al. Prognostic Significance of Alpha-fetoprotein Status in the Outcome of Hepatocellular Carcinoma after Treatment of Transarterial Chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3540–6. doi:10.1186/1471-230X-10-146.
- [140] Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, Otto G, Rossi M, Tisone G, et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transplantation* 2013;n/a–n/a. doi:10.1002/lt.23706.
- [141] Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *Journal of Hepatology* 2017;67:999–1008. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.026.
- [142] Zhu AX, MD JOP, MD B-YR, MD C-JY, MD RP, MD DP, et al. Articles Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015:1–12. doi:10.1016/S1470-2045(15)00050-9.
- [143] Kuzuya T, Asahina Y, Tsuchiya K, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka T, et al. Early Decrease in α -Fetoprotein, but Not Des- γ -Carboxy Prothrombin, Predicts Sorafenib Efficacy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2011;81:251–8. doi:10.3892/ijo_00000415.
- [144] Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, Rimassa L, Tronconi MC, Sclafani F, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for

- advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;57:101–7. doi:10.1016/j.jhep.2012.02.016.
- [145] Hakeem AR, Young RS, Marangoni G, Lodge JPA, Prasad KR. Systematic review: the prognostic role of alpha-fetoprotein following liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;334:n/a–n/a. doi:10.1002/lt.20837.
- [146] 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 Transplantation* 2014;20:945–51. doi:10.1002/lt.23904.
- [147] Duvoux C, Thoraval FR, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–994.e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.052.
- [148] Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493–500. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5116.
- [149] 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 After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154:128–39. doi:10.1053/j.gastro.2017.09.025.
- [150] Choi J, Kim G-A, Han S, Lee W, Chun S, Lim Y-S. Longitudinal Assessment of Three Serum Biomarkers to Detect Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2019;69:1983–94. doi:10.1016/S2468-1253(16)30024-3.
- [151] MARRERO JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. -Fetoprotein, Des- Carboxyprothrombin, and Lectin-Bound -Fetoprotein in Early Hepatocellular Carcinoma. *Ygast* 2009;137:110–8. doi:10.1053/j.gastro.2009.04.005.
- [152] Amico GD. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *Journal of Hepatology* 2014;60:241–2. doi:10.1016/j.jhep.2013.10.023.
- [153] 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.
- [154] Llovet JM, Fuster J, Bruix J, of the Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2004;10:S115–20. doi:10.1002/lt.20034.
- [155] MD AF, MD MAR, MD PJB. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301–14. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [156] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918–28.
- [157] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Journal of Hepatology* 1999;31:133–41. doi:10.1016/S0168-8278(99)80173-1.
- [158] INVESTIGATORS TCOTLIPC. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751–5. doi:10.1002/hep.510280322.
- [159] Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of

the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system. *Cancer* 2002;94:1760–9. doi:10.1002/cncr.10384.

- [160] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207–15. doi:10.1007/s005350300038.
- [161] Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo CM, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ygast* 2014;146:1691–3. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.032.
- [162] Llovet JM, Brú C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–38. doi:10.1055/s-2007-1007122.
- [163] Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707–15. doi:10.1080/13651820310015833.
- [164] Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *Journal of Hepatology* 2006;44:723–31. doi:10.1016/j.jhep.2005.12.015.
- [165] Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of Seven Staging Systems in Cirrhotic Patients With Hepatocellular Carcinoma in a Cohort of Patients Who Underwent Radiofrequency Ablation With Complete Response. *Am J Gastroenterology* 2008;103:597–604. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01604.x.
- [166] Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: Results from two Western centers. *Hepatology* 2013;57:1426–35. doi:10.1002/hep.25832.
- [167] Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey. *Journal of Hepatology* 2013;58:724–9. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.009.
- [168] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2008;49:453–9. doi:10.1016/S0895-4356(00)00188-8.
- [169] Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sol M, Varela MA, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: An indication for salvage liver transplantation. *Liver Transplantation* 2009;10:1294–300. doi:10.1002/hep.23466.
- [170] BRUIX J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Ygast* 1996;111:1018–22.
- [171] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015. doi:10.1002/hep.27431/supinfo.
- [172] Mazzaferro VV, Regalia EE, Doci RR, Andreola SS, Pulvirenti AA, Bozzetti FF, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9. doi:10.1056/NEJM199603143341104.
- [173] Llovet JM, Real MI, Montañá X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients

- with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–9. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [174] Lo C, Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–71. doi:10.1053/jhep.2002.33156.
- [175] Llovet J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–42. doi:10.1053/jhep.2003.50047.
- [176] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90. doi:10.1056/NEJMoa0708857.
- [177] Kudo M, MD RSF, MD PSQ, MD PK-HH, MD KI, MD PFP, et al. Lenvatinib versus sorafenib in rst-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [178] Bruix J, MD PSQ, MD PPM, MD AG, MD PY-HH, MD GRB, et al. Articles Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2016:1–11. doi:10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- [179] El-Khoueiry AB, MD BS, MD TY, MD TSC, MD MK, MD CH, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017:1–11. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [180] Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang T-S, Su WC, Burris H, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Annals of Oncology* 2017;28:528–34. doi:10.1002/jcph.714.
- [181] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54–63. doi:10.1056/NEJMoa1717002.
- [182] Finn RS, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, et al. Accepted Manuscript. *Journal of Hepatology* 2018:1–35. doi:10.1016/j.jhep.2018.04.010.
- [183] Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer* 2017;6:204–15. doi:10.1111/j.1872-034X.2007.00119.x.
- [184] Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle P, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. *Semin Liver Dis* 2013;32:348–59. doi:10.1055/s-0032-1329906.
- [185] Adhoute X, Penaranda G, Bronowicki J-P, Raoul J-L. Usefulness of the HKLC vs. the BCLC staging system in a European HCC cohort. *Journal of Hepatology* 2015;62:492–3. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.035.
- [186] Leoni S, Piscaglia F, Serio I, Terzi E, Pettinari I, Croci L, et al. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical practice: Experience of the Bologna Liver Oncology Group. *Digestive and Liver Disease* 2014;46:549–55. doi:10.1016/j.dld.2014.02.012.
- [187] Gashin L, Tapper E, Babalola A, Lai K-C, Miksad R, Malik R, et al. Determinants and outcomes of adherence to recommendations from a multidisciplinary tumour conference for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2014;16:1009–

15. doi:10.1111/hpb.12280.
- [188] Kim KM, Sinn DH, Jung S-H, Gwak G-Y, Paik YH, Choi MS, et al. The recommended treatment algorithms of the BCLC and HKLC staging systems: does following these always improve survival rates for HCC patients? *Liver Int* 2016;36:1490–7. doi:10.1111/liv.13107.
- [189] Wallace MC, Huang Y, Preen DB, Garas G, Adams LA, MacQuillan G, et al. HKLC Triages More Hepatocellular Carcinoma Patients to Curative Therapies Compared to BCLC and Is Associated with Better Survival. *Dig Dis Sci* 2017;1–11. doi:10.1007/s10620-017-4622-y.
- [190] Guarino M, Tortora R, de Stefano G, Coppola C, Morisco F, Salomone Megna A, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer guidelines in field practice: Results of Progetto Epatocarcinoma Campania. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2018;33:1123–30. doi:10.1111/jgh.14013.
- [191] Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RS, Tani C, Diniz MA, D'Albuquerque LA, et al. Adherence to BCLC recommendations for the treatment of hepatocellular carcinoma: impact on survival according to stage. *Clinics* 2017;72:454–60. doi:10.6061/clinics/2017(08)01.
- [192] Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC-Refined RECIST. *Semin Liver Dis* 2014;34:444–55. doi:10.1055/s-0034-1394143.
- [193] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Long-term Results of Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2005;234:961–7. doi:10.1148/radiol.2343040350.
- [194] Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim Y-S, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2006;17:684–92. doi:10.1148/radiology.161.2.3020612.
- [195] Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency Thermal Ablation vs. Percutaneous Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterology* 2009;104:514–24. doi:10.1016/j.jhep.2004.11.042.
- [196] Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2010;52:380–8. doi:10.1016/j.jhep.2009.12.004.
- [197] Kang TW, Lim HK, Lee MW, Kim Y-S, Rhim H, Lee WJ, et al. Long-term Therapeutic Outcomes of Radiofrequency Ablation for Subcapsular versus Nonsubcapsular Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Study. *Radiology* 2016;280:300–12. doi:10.1148/radiol.2016151243.
- [198] Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;44:494a. doi:10.1186/1471-230X-10-78.
- [199] Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A Randomized Trial Comparing Radiofrequency Ablation and Surgical Resection for HCC Conforming to the Milan Criteria. *Annals of Surgery* 2010;252:903–12. doi:10.1097/SLA.0b013e3181efc656.
- [200] Zhang W, He Z, Xiang P, Gong J, Cheng N. Radiofrequency ablation versus resection for Barcelona clinic liver cancer very early/early stage hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Tcrm* 2016:295. doi:10.2147/TCRM.S96760.
- [201] Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, Guo R-P, Liang H-H, Zhang Y-Q, et al. A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial

- Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery* 2006;243:321–8. doi:10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.
- [202] Liu P-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Lee Y-H, Huang Y-H, Chiou Y-Y, et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma \leq 2 cm in a Propensity Score Model. *Annals of Surgery* 2016;263:538–45. doi:10.1097/SLA.0000000000001178.
- [203] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2013;59:300–7. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.009.
- [204] Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;57:794–802. doi:10.1016/j.jhep.2012.05.007.
- [205] Facciorusso A. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis 2016:1–7. doi:10.3109/02656736.2015.1127434.
- [206] Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu K-Q, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;61:1579–90. doi:10.1016/S0168-8278(00)80072-0.
- [207] Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G, Nault J-C, Ourabia R, Nahon P, et al. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology* 2017;284:877–86. doi:10.1148/radiol.2017161413.
- [208] Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Accepted Manuscript. *Journal of Hepatology* 2017:1–33. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.022.
- [209] Berger NG, Tanious MN, Hammad AY, Miura JT, Mogal H, Clarke CN, et al. External radiation or ablation for solitary hepatocellular carcinoma: A survival analysis of the SEER database. *J Surg Oncol* 2017;116:307–12. doi:10.1111/jgh.12162.
- [210] Feng M, Suresh K, Schipper MJ, Bazzi L, Ben-Josef E, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage. *JAMA Oncol* 2018;4:40. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2303.
- [211] Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park J-W, Yang J, Yan L, et al. The Role of Hepatic Resection in the Treatment of Hepatocellular Cancer. *Hepatology* 2015;62:440–51. doi:10.1002/hep.27831/full.
- [212] Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A multicentre study. *Journal of Hepatology* 2015;62:617–24. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.037.
- [213] Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, Milionis H, Tzimas P, Roukos D, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology* 2017:1–14. doi:10.1016/j.ejso.2017.11.022.
- [214] Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is Portal Hypertension a Contraindication to Hepatic Resection? *Annals of Surgery* 2009;250:922–8. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b977a5.
- [215] Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2016;64:79–86.

- doi:10.1016/j.jhep.2015.08.025.
- [216] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–8. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.024.
- [217] Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Cecinato P, Turco L, et al. Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;59:643–50. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.035.
- [218] Llovet JM, Fuster J, BRUIX J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–40. doi:10.1002/hep.510300629.
- [219] Choi SB, Kim HJ, Song TJ, Ahn HS, Choi SY. Influence of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes and survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:639–47. doi:10.1002/jhbp.124.
- [220] Liu J, Zhang H, Xia Y, Yang T, Gao Y, Li J, et al. Impact of clinically significant portal hypertension on outcomes after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 2018;1–13. doi:10.1016/j.hpb.2018.07.005.
- [221] Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 2012;256:706–12–discussion712–3. doi:10.1097/SLA.0b013e3182724ce8.
- [222] Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *Journal of Hepatology* 2012;56:103–8. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.027.
- [223] Wong JS-W, Wong GL-H, Chan AW-H, Wong VW-S, Cheung Y-S, Chong C-N, et al. Liver Stiffness Measurement by Transient Elastography as a Predictor on Posthepatectomy Outcomes. *Annals of Surgery* 2013;257:922–8. doi:10.1097/SLA.0b013e318269d2ec.
- [224] Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2014;20:8274–81. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8274.
- [225] Molina V, del Gobbo David Calatayud Jordi Bruix JS-DJFCFRD, Juan Carlos Garcia-Valdecasas Josep Fuster. Benefits of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case-matched study. *Surgical Endoscopy* 2017;0:0–0. doi:10.1007/s00464-017-5930-1.
- [226] Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 2008;143:469–75. doi:10.1016/j.surg.2007.12.003.
- [227] Liu P-H, Lee Y-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Huang Y-H, Chiou Y-Y, et al. Surgical Resection Is Better than Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria Independent of Performance Status. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1623–31. doi:10.1148/radiol.12111550.
- [228] Hyun MH, Lee Y-S, Kim JH, Lee CU, Jung YK, Seo YS, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies. *Hepatology* 2018;61:69. doi:10.1007/s00534-010-0314-0.

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

- based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplantation* 2011;17:S44–S57. doi:10.1002/lt.22365.
- [244] McCormack L, Gadano A, Lendoire J, Quiñonez E, Inventarza O, Andriani O, et al. Model for end-stage liver disease exceptions committee activity in Argentina: does it provide justice and equity among adult patients waiting for a liver transplant? *Hpb* 2010;12:531–7. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00200.x.
- [245] Cejas NG, Villamil FG, Lendoire JC, Tagliafichi V, Lopez A, Krogh DH, et al. Improved Waiting-List Outcomes in Argentina After the Adoption of a Model for End-Stage Liver Disease-Based Liver Allocation Policy. *Liver Transplantation* 2013;19:711–20. doi:10.1002/lt.23665.
- [246] Piñero F, Marciano S, Anders M, Orozco Ganem F, Zerega A, Cagliani J, et al. Identifying patients at higher risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a multicenter cohort study from Argentina. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:421–7. doi:10.1097/MEG.0000000000000551.
- [247] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–403. doi:10.1053/jhep.2001.24563.
- [248] Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplantation* 2002;8:873–83. doi:10.1053/jlts.2002.34923.
- [249] Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. *Hepatology* 2008;49:832–8. doi:10.1002/hep.22693.
- [250] Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2013;19:634–45.
- [251] Xu X, Lu D, Ling Q, Wei X, Wu J, Zhou L, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Gut* 2015;65:1035–41. doi:10.1136/gutjnl-2014-308513.
- [252] Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology* 2016;64:2077–88. doi:10.1002/hep.28841/full.
- [253] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncology* 2009;10:35–43. doi:10.1016/S1470.
- [254] Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varón A, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular carcinoma: Evaluation of the AFP model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int* 2016;36:1657–67. doi:10.1111/liv.13159.
- [255] Wong LL, Naugler WE, Schwartz J, Scott DL, Bhattacharya R, Reyes J, et al. Impact of locoregional therapy and alpha-fetoprotein on outcomes in transplantation for liver cancer: a UNOS Region 6 pooled analysis. *Clin Transplant* 2012;27:E72–9. doi:10.1111/ctr.12056.
- [256] Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *Journal of Hepatology* 2017;66:552–9. doi:10.1016/j.jhep.2016.10.038.

- [257] Rhu J, Kim JM, Choi GS, Kwon C-HD, Joh J-W. Validation of the α -fetoprotein Model for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Transplantation in an Asian Population. *Transplantation* 2018;102:1316–22. doi:10.1097/TP.0000000000002136.
- [258] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2005;11:767–75. doi:10.1002/lt.20418.
- [259] Vitale A, D'Amico F, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A, Zanusi G, et al. Response to Therapy as a Criterion for Awarding Priority to Patients With Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2290–302. doi:10.1245/s10434-010-0993-4.
- [260] Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transplantation* 2011;17:1344–54. doi:10.1097/01.TP.0000145892.97114.EE.
- [261] Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2014;20:937–44. doi:10.1002/lt.23902.
- [262] Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibañez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2011;17:S117–27. doi:10.1002/lt.22334.
- [263] Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, Meeberg G, Majno P, Morard I, et al. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;20:342–7. doi:10.1007/s00534-012-0528-4.
- [264] 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 Transplantation* 2004;10:534–40. doi:10.1002/lt.20128.
- [265] Davis E, Wiesner R, Valdecasas J, Kita Y, Rossi M, Schwartz M. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2011;17:S162–6. doi:10.1002/lt.22361.
- [266] Sposito C, Mariani L, Germini A, Reyes MF, Bongini M, Grossi G, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A case-control study. *Journal of Hepatology* 2013;59:59–66. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.026.
- [267] Waghray A, Balci B, El-Gazzaz G, Kim R, Pelley R, Narayanan Menon KV, et al. Safety and efficacy of sorafenib for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Transplant* 2013;27:555–61. doi:10.1111/ctr.12150.
- [268] Vitale A, Boccagni P, Kertusha X, Zanusi G, D'Amico F, Lodo E, et al. Sorafenib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation? *Tps* 2012;44:1989–91. doi:10.1016/j.transproceed.2012.06.046.
- [269] Staufer K, Fischer L, Seegers B, Vettorazzi E, Nashan B, Sterneck M. High toxicity of sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Int* 2012;25:1158–64. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01540.x.
- [270] Iavarone M, Invernizzi F, Czuderna 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;19:3176–84. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [271] Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver*

- Transplantation 2011;17:S98–S108. doi:10.1002/lt.22391.
- [272] Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transplantation* 2013;19:1343–53. doi:10.1002/lt.22103.
- [273] Bittermann T, Hoteit MA, Abt PL, Forde KA, Goldberg D. Waiting Time and Explant Pathology in Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Novel Study Using National Data. *American Journal of Transplantation* 2014;14:1657–63. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06304.x.
- [274] Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, Bass NM, Kerlan RK, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transplantation* 2005;11:1505–14. doi:10.1002/lt.20526.
- [275] Yao FY, Kerlan RK Jr., Hirose R, Davern TJ III, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819–27. doi:10.1002/hep.22412.
- [276] Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Results of Down-Staging in Patients Initially Outside the Milan Selection Criteria. *American Journal of Transplantation* 2008;8:2547–57. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x.
- [277] Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, et al. Morphologic features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and Liver Transplantation: An intention-to-treat analysis. *Liver Transplantation* 2010:NA–NA. doi:10.1002/lt.21994.
- [278] 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;61:1968–77. doi:10.1002/hep.27752.
- [279] Yao F. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transplantation* 2003;9:684–92. doi:10.1053/jlts.2003.50147.
- [280] Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transplantation* 2015;21:1142–52. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.03.003.
- [281] Sinha J, Mehta N, Dodge JL, Poltavskiy E, Roberts J, Yao F. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology* 2019;70:1185–96. doi:10.1002/hep.30570.
- [282] Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National Experience on Down-staging of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplant: Influence of Tumor Burden, AFP, and Wait Time. *Hepatology* 2019. doi:10.1002/hep.30879.
- [283] Yao FY, Breitenstein S, Broelsch CE, Dufour J-F, Sherman M. Does a patient qualify for liver transplantation after the down-staging of hepatocellular carcinoma? *Liver Transplantation* 2011;17:S109–16. doi:10.1002/lt.22335.
- [284] Radioembolization Results in Longer Time-to-Progression and Reduced Toxicity Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma 2011;140:497–507.e2. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.049.
- [285] Siegel AB, El-Khoueiry AB, Finn RS, Guthrie KA, Goyal A, Venook AP, et al. Phase I Trial of Sorafenib Following Liver Transplantation in Patients with High-risk Hepatocellular Carcinoma 2015:1–11. doi:10.1159/000367734.
- [286] Hoffmann K. Impact of neo-adjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients - a prospective, randomized, double-

- blind, phase III trial. *BMC Cancer* 2015;1–11. doi:10.1186/s12885-015-1373-z.
- [287] Alsina AE, Makris A, Nenos V, Sucre E, Arrobas J, Franco E, et al. Can sorafenib increase survival for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? A pilot study. *Am Surg* 2014;80:680–4.
- [288] Xu J, Shen Z-Y, Chen X-G, Zhang Q, Bian H-J, Zhu P, et al. A randomized controlled trial of licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2007;45:269–76. doi:10.1002/hep.21465.
- [289] Toso C, Mentha G, Pietro Majno. Integrating sorafenib into an algorithm for the management of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *Journal of Hepatology* 2013;59:3–5. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.029.
- [290] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2017;100:116–25. doi:10.1097/TP.0000000000000965.
- [291] Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AMJ, Gutfreund K, et al. De Novo Sirolimus-Based Immunosuppression After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Outcomes and Side Effects. *Transplantation* 2007;83:1162–8. doi:10.1097/01.tp.0000262607.95372.e0.
- [292] Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;51:1237–43. doi:10.1002/hep.23437.
- [293] BRUIX J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578–83. doi:10.1002/hep.510270617.
- [294] Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;24:625. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.
- [295] Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, Beare S, Tsochatzis E, Yu D, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108:1252–9. doi:10.1038/bjc.2013.85.
- [296] Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:2046–53. doi:10.1200/JCO.2015.64.0821.
- [297] Sahara S, Kawai N, Sato M, Tanaka T, Ikoma A, Nakata K, et al. Prospective Evaluation of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) with Multiple Anti-Cancer Drugs (Epirubicin, Cisplatin, Mitomycin C, 5-Fluorouracil) Compared with TACE with Epirubicin for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1363–71. doi:10.2214/AJR.08.2301.
- [298] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of Hepatology* 2007;46:474–81. doi:10.1016/j.jhep.2006.10.020.
- [299] On Behalf of the PRECISION V Investigators, Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;33:41–52. doi:10.1007/s00270-009-9711-7.
- [300] Burrel M, Maria Reig, Alejandro Forner, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et

- al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of Hepatology* 2016;56:1330–5. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.008.
- [301] Radioembolization for hepatocellular carcinoma 2011;1–44. doi:10.1016/j.jhep.2011.07.012.
- [302] Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A Comparative Analysis of Transarterial Downstaging for Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Versus Radioembolization. *American Journal of Transplantation* 2009;9:1920–8. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x.
- [303] Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868–78. doi:10.1002/hep.24451.
- [304] Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826–37. doi:10.1002/hep.26014.
- [305] Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Benson AB, Ganger D, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Impact of liver function on systemic treatment options at disease progression. *Journal of Hepatology* 2013;58:73–80. doi:10.1016/j.jhep.2012.09.003.
- [306] Fouly El A, Ertle J, Dorry El A, Shaker MK, Dechêne A, Abdella H, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver International* 2014;35:627–35. doi:10.1111/liv.12637.
- [307] Kwok PC-H, Leung KC, Cheung MT, Lam TW, Szeto LT, Chou SQ-H, et al. Survival benefit of radioembolization for inoperable hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014;29:1897–904. doi:10.1111/jgh.12621.
- [308] Iñárraegui M, Pardo F, Bilbao JI, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology* 2012;38:594–601. doi:10.1016/j.ejso.2012.02.189.
- [309] Zhang Y, Li Y, Ji H, Zhao X, Lu H. Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Bst* 2015;9:289–98. doi:10.5582/bst.2015.01089.
- [310] Teo J-Y, Allen JC Jr, Ng DC, Choo S-P, Tai DWM, Chang JPE, et al. A systematic review of contralateral liver lobe hypertrophy after unilobar selective internal radiation therapy with Y90. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 2016;18:7–12. doi:10.1016/j.hpb.2015.07.002.
- [311] Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñárraegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2015;35:1715–21. doi:10.1111/liv.12750.
- [312] Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ygast* 2016;151:1155–1163.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.029.
- [313] Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, et al. Randomized Comparison of Selective Internal Radiotherapy (SIRT) Versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;38:352–60. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.008.

- [314] Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, 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. *The Lancet Oncology* 2017;18:1624–36. doi:10.1016/S1470-2045(17)30683-6.
- [315] Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Paci. *Journal of Clinical Oncology* 2018;1–12. doi:10.1200/JCO.2017.76.0892.
- [316] Ricke J, Bulla K, Kolligs F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro B, et al. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver International* 2014;35:620–6. doi:10.1111/liv.12622.
- [317] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) in Hepatocellular Carcinoma (HCC): The Role of Angiogenesis and Invasiveness. *Am J Gastroenterology* 2008;103:914–21. doi:10.1016/0006-291X(91)91276-I.
- [318] Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:947–54. doi:10.1007/s00270-006-0062-3.
- [319] Chao Y, Chung Y-H, Han G, Yoon J-H, Yang J, Wang J, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: Final results of the START trial. *Int J Cancer* 2014;136:1458–67. doi:10.1634/theoncologist.2010-S4-05.
- [320] Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *Journal of Hepatology* 2016;64:1090–8. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.012.
- [321] Kudo M, Ueshima K, IKEDA M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut* 2019. doi:10.1136/gutjnl-2019-318934.
- [322] Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JFH. Phase II Trial of Sorafenib Combined With Concurrent Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:3960–7. doi:10.1200/JCO.2011.37.1021.
- [323] Park J-W, Kim YJ, Do Young Kim, Bae S-H, Paik SW, Lee Y-J, et al. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. *Journal of Hepatology* 2019;70:684–91. doi:10.1016/j.jhep.2018.11.029.
- [324] Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RTP, Blanc J-F, Yan L, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology* 2014;60:1697–707. doi:10.1016/j.ejca.2011.05.007.
- [325] Pinter M, Ulbrich G, Sieghart W, Kölblinger C, Reiberger T, Li S, et al. Hepatocellular Carcinoma: A Phase II Randomized Controlled Double-Blind Trial of Transarterial Chemoembolization in Combination with Biweekly Intravenous Administration of Bevacizumab or a Placebo. *Radiology* 2015;277:903–12. doi:10.1148/radiol.2015142140.
- [326] Chan SL, Yeo W, Mo F, Chan AWH, Koh J, Li L, et al. A phase 2 study of the efficacy and biomarker on the combination of transarterial chemoembolization and

- axitinib in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2017;123:3977–85. doi:10.1200/JCO.2015.61.5724.
- [327] Kulik L, Vouche M, Koppe S, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ganger D, et al. Prospective randomized pilot study of Y90+⁹⁰ sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2014;61:309–17. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.023.
- [328] Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Journal of Hepatology* 2013;58:1181–7. doi:10.1016/j.jhep.2013.01.039.
- [329] Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:052–60. doi:10.1055/s-0030-1247132.
- [330] Choi J, Shim JH, Shin YM, Kim KM, Lim Y-S, Lee HC. Clinical significance of the best response during repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2014;60:1212–8. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.014.
- [331] Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, et al. Hepatic Function during Repeated TACE Procedures and Prognosis after Introducing Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Analysis. *Dig Dis* 2017;35:602–10. doi:10.1159/000480256.
- [332] Piñero F, Marciano S, Fernández N, Silva J, Anders M, Zerega A, et al. Intermediate-advanced hepatocellular carcinoma in Argentina: Treatment and survival analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2019;25:3607–18. doi:10.3748/wjg.v25.i27.3607.
- [333] Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: Retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:2261–73. doi:10.1002/hep.26256.
- [334] Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2014;1–45. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.002.
- [335] Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Annals of Oncology* 2013;24:2565–70. doi:10.1007/s00270-006-0062-3.
- [336] Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncology* 2009;10:25–34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- [337] Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055–63. doi:10.1002/hep.24644.
- [338] Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2013;68:609–17. doi:10.1111/ijcp.12352.
- [339] Reig M, Ferrnran T, Rodríguez-Lope C, Forner A, LLarch N, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *Journal of Hepatology* 2014;61:318–24. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.030.
- [340] Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al.

- Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *Journal of Hepatology* 2016;1–8. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.020.
- [341] Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:4067–75. doi:10.1200/JCO.2012.45.8372.
- [342] Johnson PJ, Qin S, Park J-W, Poon RTP, Raoul J-L, Philip PA, et al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:3517–24. doi:10.1200/JCO.2012.48.4410.
- [343] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sorafenib Plus Erlotinib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:559–66. doi:10.1200/JCO.2013.53.7746.
- [344] Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib Versus Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:172–9. doi:10.1200/JCO.2013.54.3298.
- [345] Cheng AL, Thongprasert S, Lim HY. Randomized, open-label phase 2 study comparing frontline dovitinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ??? 2016. doi:10.1002/hep.28600/supinfo.
- [346] Hubbard JM, Mahoney MR, Loui WS, Roberts LR, Smyrk TC, Gatalica Z, et al. Phase I/II Randomized Trial of Sorafenib and Bevacizumabas First-Line Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: North Central Cancer Treatment Group Trial N0745 (Alliance) 2016:1–9. doi:10.1007/s11523-016-0467-0.
- [347] Liu Y, Yue H, Xu S, Wang F, Ma N, Li K, et al. First-line gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) plus sorafenib, followed by sorafenib as maintenance therapy, for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a preliminary study. *Int J Clin Oncol* 2015;20:952–9. doi:10.1016/S1001-9294(14)60017-1.
- [348] Assenat E, Pageaux G-P, Thézenas S, Péron J-M, Bécouarn Y, Seitz J-F, et al. Sorafenib alone vs. sorafenib plus GEMOX as 1. *Br J Cancer* 2019:1–7. doi:10.1038/s41416-019-0443-4.
- [349] Liccioni A, Reig M, Bruix J. FOLFOX-4 vs. doxorubicin for hepatocellular carcinoma: Could a negative result be accepted as positive? *Journal of Hepatology* 2014;61:164–5. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.024.
- [350] Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, IKEDA M, Okusaka T, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2016;52:512–9. doi:10.1007/s00535-016-1263-4.
- [351] Llovet JM, Decaens T, Raoul J-L, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Were Intolerant to Sorafenib or for Whom Sorafenib Failed: Results From the Randomized Phase III BRISK-PS Study. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:3509–16. doi:10.1200/JCO.2012.47.3009.
- [352] Kang YK, Yau T, Park JW, Lim HY, Lee TY, Obi S, et al. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology* 2015;18:2290–300. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2175.
- [353] Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang Y-K, Lim H-Y, et al. Effect of Everolimus on Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma After Failure of Sorafenib. *Jama* 2014;312:57. doi:10.1001/jama.2014.7189.
- [354] Rimassa L, MD PEA, MD PMP-R, MD MP, MD VZ, MD PM, et al. Articles Tivantinib

- for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a nal analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncology* 2018;1–12. doi:10.1016/S1470-2045(18)30146-3.
- [355] Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *ASCO 2018 Oral Presentation* 2018:1–4.
- [356] Sangro B, Gomez-Martin C, la Mata de M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2013;59:81–8. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.022.
- [357] Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim H-Y, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:193–202. doi:10.1200/JCO.19.01307.
- [358] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:550–8. doi:10.1200/JCO.2014.57.9151.
- [359] Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, Merle P. Cancer Treatment Reviews. *Cancer Treatment Reviews* 2019;77:20–8. doi:10.1016/j.ctrv.2019.05.004.
- [360] Zhu AX, MD Y-KK, MD C-JY, MD PRSF, MD PPRG, MD PJML, 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 Oncology* 2019;20:282–96. doi:10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
- [361] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2010:1–196.
- [362] González AD, Sanduzzi Zamparelli M, Sapena V, Ferran T, LLarch N, Gemma I, et al. Systematic review with meta-analysis: the critical role of dermatological events in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2018:1–10. doi:10.1111/apt.15088.
- [363] Yau T, Hsu C, Kim T-Y, Choo S-P, Kang Y-K, Hou M-M, et al. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis. *Journal of Hepatology* 2019;71:543–52. doi:10.1016/j.jhep.2019.05.014.
- [364] Rammohan A, Reddy MS, Farouk M, Vargese J, Rela M. Pembrolizumab for metastatic hepatocellular carcinoma following live donor liver transplantation: The silver bullet? *Hepatology* 2018;67:1166–8. doi:10.1038/ajg.2017.1.
- [365] Julie R Brahmer
CLBJSMBKJBJMCICMSEJMGPGSHJHCNBLJSMDFMANLJNTPLDPIPCARBDSCS
ASMES-AYWJSWJDWJATAICWTNCCN. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology ClinicalPractice Guideline 2018:1–60. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [366] Sangro B, Chan SL, Meyer T, Reig M, El-Khoueiry A, Galle PR. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2020;72:320–41. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.021.
- [367] Bruix JJ, Reig MM, Rimola JJ, Forner AA, Burrel MM, Vilana RR, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology* 2011;54:2238–44. doi:10.1002/hep.24670.

- [368] Bruix J, Reig M, Sherman M. Accepted Manuscript. *Ygast* 2016;1–46. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.041.
- [369] Reig M, Rimola J, Ferrran T, Darnell A, Rodríguez-Lope C, Forner A, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: Rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013;58:2023–31. doi:10.1002/hep.26586.
- [370] Bruix J, Reig M, Sangro B. Assessment of treatment efficacy in hepatocellular carcinoma: Response rate, delay in progression or none of them. *Journal of Hepatology* 2017;66:1114–7. doi:10.1016/j.jhep.2017.02.032.
- [371] Vouche M, Kulik L, Atassi R, Memon K, Hickey R, Ganger D, et al. Radiological-pathological analysis of WHO, RECIST, EASL, mRECIST and DWI: Imaging analysis from a prospective randomized trial of Y90 ± sorafenib. *Hepatology* 2013;58:1655–66. doi:10.1016/j.jvir.2012.10.022.
- [372] Lencioni R, Montal R, Ferrran T, Park J-W, Decaens T, Raoul J-L, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *Journal of Hepatology* 2017;66:1166–72. doi:10.1016/j.jhep.2017.01.012.
- [373] Llovet JMJ, Real MIM, Montaña XX, Planas RR, Coll SS, Aponte JJ, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:6–6. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
- [374] Naugler WE, Alsina AE, Frenette CT, Rossaro L, Sellers MT. Accepted Manuscript. *Yjcgh* 2014;1–30. doi:10.1016/j.cgh.2014.03.038.
- [375] Guy J, Kelley RK, Roberts J, Kerlan R, Yao F, Terrault N. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma. *Yjcgh* 2012;10:354–62. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.008.
- [376] Chang TT, Sawhney R, Monto A, Davoren JB, Kirkland JG, Stewart L, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. *Hpb* 2008;10:405–11. doi:10.1080/13651820802356572.
- [377] Christians KK, Pitt HA, Rilling WS, Franco J, Quiroz FA, Adams MB, et al. Hepatocellular carcinoma: Multimodality management. *Surgery* 2001;130:554–60. doi:10.1067/msy.2001.117106.

FIGURAS.

Figura 1. Algoritmo de vigilancia de hepatocarcinoma.

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

Nota: Considerar diagnóstico definido de HCC en aquellos LR 4/5 en caso de presentar refuerzo arterial y lavado en fase portal-tardía. En caso de no presentar RA ni lavado en fase portal, considerar en los LR4/5 continuar con algoritmo en Figura 1. Esto es como consecuencia que el lavado en fase portal o tardía es considerado un criterio fuerte o mayor para el diagnóstico de HCC. **La definición de “crecimiento” incluye el aumento del diámetro de un mínimo de 5mm respecto al basal y al menos aumento del 50% del diámetro respecto del basal en un período de observación menor de 6 meses o al menos 100% en un período de observación más de 6 meses [115].

Figura 3. Estadificación del hepatocarcinoma acorde al BCLC.

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

Figura 4. Criterios de elegibilidad para trasplante hepático.

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

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

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

TABLAS

Tabla 1. Evaluación de la calidad de la evidencia.

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

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

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

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

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

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