

# Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) Guías Clínicas para el Manejo del Carcinoma Hepatocelular

A nombre de la ALEH

Nahum Méndez-Sánchez,<sup>1</sup> Ezequiel Ridruejo,<sup>2,3</sup> Angelo Alves de Mattos,<sup>4</sup>  
Norberto C. Chávez-Tapia,<sup>5</sup> Rodrigo Zapata,<sup>6</sup> Raymundo Paraná,<sup>7</sup> Ricardo Mastai,<sup>8</sup>  
Edna Strauss,<sup>9</sup> Luis Gonzalo Guevara -Casallas,<sup>10</sup> Jorge Daruich,<sup>11</sup>  
Adrian Gadano,<sup>12</sup> Edison Roberto Parise,<sup>13</sup> Misael Uribe,<sup>5</sup> Nancy E. Aguilar-Olivos,<sup>5</sup>  
Lucy Dagher,<sup>14</sup> Ben-Hur Ferraz-Neto,<sup>15</sup> Martha Valdés-Sánchez,<sup>16</sup> Juan F. Sánchez-Avila<sup>17</sup>

<sup>1</sup> Liver Research Unit. Medica Sur Clinic & Foundation. Mexico City, Mexico.

<sup>2</sup> Hepatology Section, Department of Medicine. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Hepatology and Liver Transplant Unit. Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

<sup>4</sup> Federal University of Health Sciences Porto Alegre, Brazil.

<sup>5</sup> Digestive Diseases and Obesity Clinic, Medica Sur Clinic Foundation. México City, Mexico.

<sup>6</sup> Hepatology and Liver Transplantation Unit. University of Chile School of Medicine, German Clinic. Santiago, Chile.

<sup>7</sup> Associate Professor of School of Medicine - Federal University of Bahia Head of the Gastro-Hepatologist Unit of the University Bahia University Hospital.

<sup>8</sup> Transplantation Unit. German Hospital. Buenos Aires, Argentina.

<sup>9</sup> Clinical hepatologist of Hospital do Coração - São Paulo - Brazil. Professor of the Post Graduate Course in the Department of Pathology at the School of Medicine, University of São Paulo.

<sup>10</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology. San Vicente Foundation, University Hospital. Medellin, Colombia.

<sup>11</sup> Hepatology Department, Clinical Hospital San Martín. University of Buenos Aires Buenos Aires, Argentina.

<sup>12</sup> Section of Hepatology, Italian Hospital of Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>13</sup> Professor Associado da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo, Presidente Eleito da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

<sup>14</sup> Consultant Hepatologist. Metropolitan Policlinic- Caracas- Venezuela.

<sup>15</sup> Director of Liver Institute - Beneficencia Portuguesa de São Paulo. Chief of Liver Transplantation Team.

<sup>16</sup> Department of Pediatric Oncology National Medical Center "Siglo XXI". Mexico City, Mexico.

<sup>17</sup> Hepatology and Liver Transplantation Department National Institute of Nutrition and Medical Sciences "Salvador Zubirán" Mexico City, Mexico.

---

Correspondencia: Prof. Nahum Méndez-Sánchez, MD., MSc, PhD.,  
Liver Research Unit, Medica Sur Clinic & Foundation, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Mexico City, Mexico.  
E-mail: nmendez@medicasur.org.mx  
Telephone: +525-554247200 (4215); Fax: +525-55666-4031

*Manuscript received: January 30, 2014.*

*Manuscript accepted: April 30, 2014.*

# Guías Clínicas para el Manejo del Carcinoma Hepatocelular

## RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) se encuentra en la quinta causa más común de malignidades a nivel mundial y la tercera causa más común de muerte, representando 5.6% del total de las neoplasias. Cerca de 82% de las aproximadamente 550,000 muertes relacionadas con el cáncer de hígado al año, ocurren en Asia. En algunas regiones, la muerte asociada al CHC se coloca como la segunda después del cáncer pulmonar. La incidencia y mortalidad del CHC están en constante aumento en los países de América como resultado de cohortes infectadas por el virus de la hepatitis C y de acuerdo con estimaciones epidemiológicas, se espera que continúe en aumento debido a la epidemia de obesidad en la región. Los cuidados clínicos y la supervivencia de los pacientes con CHC han mejorado considerablemente durante las últimas dos décadas, gracias a los avances en la estadificación de los pacientes, a un mejor entendimiento de la fisiopatología de los mecanismos de la enfermedad y como resultado del desarrollo de nuevos procedimientos de diagnóstico, así como la introducción de nuevas terapias y estrategias de prevención. A pesar de ello, el CHC continúa como la tercera causa de muerte relacionada con las neoplasias en todo el mundo. Estas recomendaciones de la ALEH sobre el tratamiento del CHC tienen el claro objetivo de apoyar a los médicos y personal de la salud así como a los pacientes y otros individuos interesados que participan en el proceso de toma de decisiones con el fin de lograr un manejo óptimo de estos pacientes.

Palabras clave. Cáncer hepático. Tratamiento. Epidemiología. Consenso.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa 5.6% de todos los cánceres, es el quinto cáncer más común en el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer.<sup>1</sup> El 82% de las 550 000 muertes por cáncer de hígado cada año se producen en Asia. En algunas regiones, las muertes relacionadas con CHC ocupan el segundo lugar, y sólo las supera el cáncer de pulmón.<sup>1</sup> En Latinoamérica se ha sugerido que esta neoplasia se ha incrementado. Sin embargo, existe poca información al respecto. No obstante, de acuerdo con las prevalencias de hepatitis C (y hepatitis B en algunas regiones), obesidad e ingesta de consumo de alcohol en nuestra región es de esperarse que estas especulaciones respecto a su incremento sean ciertas.

## METODOLOGÍA

Un comité científico formado por miembros de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) fue invitado para proponer el contenido del Consenso de Cáncer Hepatocelular basado en consensos internacionales previos y en tópicos de interés regional. Una lista de miembros de los países participantes de la ALEH fue seleccionada por el comité científico analizando su trayectoria e intereses temáticos. Cada experto fue pareado con uno de los capítulos del Consenso de manera que un solo miembro fuera responsable del desarrollo de la versión inicial del capítulo.

Cada autor recibió un manual con instrucciones y un objetivo preciso para el desarrollo del capítulo. Los autores prepararon los manuscritos siguiendo un argumento lógico claro y conciso basado en la mejor evidencia disponible y siendo exhaustivos para evitar la duplicidad de contenido. Las recomendaciones fueron evaluadas siguiendo la clasificación de evidencia científica propuesta por otras sociedades científicas (Tabla 1).

Los borradores iniciales fueron enviados a otro miembro de la ALEH para su evaluación cegada. Los revisores analizaron cada capítulo de forma cuidadosa evaluando la relevancia, exhaustividad y actualidad del contenido y las referencias. Los revisores también analizaron las recomendaciones para confirmar la clasificación de la evidencia científica. Un grupo científico externo hizo una doble verificación de las referencias provistas y proporcionó los servicios editoriales incluyendo la traducción de los capítulos al inglés o al español. Las versiones finales de los capítulos fueron puestas a disposición de los miembros de la ALEH para validación externa y comentarios.

Tabla 1. Clasificación de la evidencia científica.

---

**Clase de evidencia**

- *Clase 1.* Condiciones para las que existe evidencia y/o acuerdo de que un procedimiento de evaluación diagnóstica o tratamiento es benéfico, útil y efectivo.
- *Clase 2.* Condiciones para las que existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia de una evaluación diagnóstica, procedimiento o tratamiento.
  - *Clase 2a.* El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
  - *Clase 2b.* La utilidad/eficacia no está bien determinada por la evidencia/opinión.
- *Clase 3.* Condiciones para las que existe evidencia y/o acuerdo general de que la evaluación, procedimiento o tratamiento no es útil/efectiva y en algunos casos puede ser dañina.

**Nivel de evidencia**

- *Nivel A.* Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis.
  - *Nivel B.* Datos derivados de un ensayo clínico aleatorizado o de varios estudios no aleatorizados.
  - *Nivel C.* Consenso de opinión de expertos, estudios de caso, estándar de tratamiento.
-

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de CHC varía según la región geográfica. La incidencia es más alta (20 por cada 100,000 personas) en zonas donde el virus de la hepatitis B (VHB) es endémico, como en el África Subsahariana y Asia del Este. Los países mediterráneos, como Italia, España y Grecia, tienen tasas de incidencia intermedia (10 a 20 por cada 100 000 personas), mientras que América del Norte y del Sur tienen una incidencia relativamente baja (< 5 por cada 100 000 personas). La distribución por edades de los casos de CHC depende en gran medida del tipo dominante de hepatitis viral y la edad en que fue adquirida. En las regiones de alta incidencia de VHB, la infección ocurre al nacimiento y el diagnóstico de CHC se establece 10 años antes que en las regiones donde el VHB es menos frecuente, como América del Norte o Europa, donde el agente etiológico predominante es el virus de la hepatitis C (VHC), que se adquiere más tarde. El CHC es más frecuente en los varones que en las mujeres; el VHB, el VHC y el consumo de alcohol son más frecuentes y quizá más carcinógenos en los varones. En 80 a 90% de los casos, el CHC surge junto con la cirrosis.<sup>2</sup>

### CHC en América Latina

La información sobre prevalencia, incidencia y factores de riesgo para el CHC en América Latina es escasa. No hay fuentes confiables sobre la prevalencia e incidencia de CHC, pero se puede obtener una aproximación a partir de las tasas de mortalidad por causa específica, que en México fue de 4.1 por 100,000 en el año 2,000 y aumentó a 4.7 por 100,000 en el año 2006.<sup>3</sup> Un estudio prospectivo reciente analizó aspectos epidemiológicos del CHC en los países de América Latina.<sup>4</sup> Se incluyó un total de 240 pacientes con CHC de nueve países, cuya edad promedio fue de 64 años, 72.5% de ellos varones y 85.4% tenía cirrosis subyacente. El factor etiológico de enfermedad hepática crónica predominante fue el VHC en 30.8% de los casos, mientras que el alcohol lo fue en 20.4%, la cirrosis criptogénica en 14.6%, el VHB en 10.8% y el VHC más alcohol en 5.8% (Tabla 2). Estos resultados contrastan con un estudio retrospectivo realizado en Argentina,<sup>5</sup> donde las principales causas fueron el alcoholismo crónico en 41.6% de los casos, VHC en 40.5%, VHB en 13.4% y la cirrosis criptogénica en 9.2% de los pacientes. En Brasil,<sup>6</sup> 215 pacientes con diagnóstico de CHC presentaron una edad promedio de 57.3 ( $\pm$  14.1) años, y 76.2% correspondió a varones. La etiología más frecuente

Tabla 2. Etiología de la enfermedad hepática crónica en 240 pacientes con diagnóstico de CHC.

Etiología	n	Porcentaje
VHC	74	30.8
Alcohol	49	20.4
Criptogénica	35	14.6
VHB	26	10.8
VHC + alcohol	14	5.8
Otras	14	5.8
EHNA	11	4.6
VHB + alcohol	4	1.7
HAI	4	1.7
Hemocromatosis	4	1.7
VHC + VHB	2	0.8
CBP	2	0.8
VHC + VHB + alcohol	1	0.4

CHC: carcinoma hepatocelular. VHC: virus de la hepatitis C. VHB: virus de la hepatitis B. EHNA: esteatohepatitis no alcohólica. HAI: hepatitis autoinmunitaria. CBP: cirrosis biliar primaria.

de la enfermedad hepática crónica fue la infección por VHC y VHB en 43 y 23% de los pacientes, respectivamente. El abuso de alcohol solo o combinado con otros agentes etiológicos se identificó en 32% de los pacientes. La esquistosomiasis se encontró en 9% de los pacientes. Se requieren estudios adicionales para identificar de manera precisa la incidencia, prevalencia, mortalidad y factores de riesgo en América Latina.

### Etiología y factores de riesgo

La etiología del CHC varía de acuerdo con la ubicación geográfica. En los países donde el CHC es endémico (África Subsahariana, Asia y Alaska), la causa más común es la infección por el VHB, pero en los países de bajo riesgo la causa que se reconoce más a menudo es la cirrosis secundaria a la infección viral crónica o el consumo de alcohol.<sup>7</sup>

### Cirrosis

La cirrosis es un factor de riesgo clínico e histopatológico importante para el desarrollo de CHC con prescindencia de su causa específica. Un tercio de los pacientes cirróticos desarrollará CHC a lo largo de su vida.<sup>8</sup> En los estudios de seguimiento a largo plazo de los pacientes con cirrosis, 1 a 8% desarrolla CHC cada año (2% de los pacientes cirróticos infectados por el VHB y 3 a 8% de los pacientes cirróticos infectados por el VHC). En el estudio latinoamericano sobre CHC, en 85% de los casos los pacientes tenían cirrosis subyacente, mientras que

en el estudio de la Argentina estuvo presente en 93% de los casos.<sup>4</sup>

Las causas de la cirrosis incluyen la hepatitis viral crónica, alcohol, enfermedades metabólicas hereditarias como hemocromatosis o deficiencia de antitripsina  $\alpha$ -1 y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. En un estudio realizado en México en 1 486 pacientes, los principales factores de riesgo para cirrosis fueron el consumo de alcohol (39.5%), VHC (36.6%), desconocido (10.4%), la causa biliar primaria (CBP) (5.7%) y el VHB (5.0%).<sup>8</sup>

### *Hepatitis B*

La infección crónica por el VHB es un factor de riesgo bien establecido para desarrollar CHC. En Estados Unidos, hasta 25% de los pacientes con CHC es VHB positivo.<sup>9</sup> Otros factores relacionados con el VHB son la alta carga viral<sup>10</sup> y el genotipo C,<sup>11</sup> que son predictores independientes del desarrollo de CHC. El género es un factor importante en estos pacientes, ya que existe una asociación entre los niveles altos de testosterona y el desarrollo de CHC en tumores tempranos.<sup>7</sup>

### *Hepatitis C*

La infección por el VHC se reconoce como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de CHC; de 6 a 75% de los casos de CHC son positivos para anticuerpos del VHC.<sup>12,13</sup> Algunos estudios identifican al genotipo 1b como de alto riesgo para el desarrollo de CHC.<sup>14</sup> Diversos estudios evidencian una relación directa entre la incidencia de CHC y etapas avanzadas de fibrosis hepática en la hepatitis crónica.<sup>15</sup> Debido a un proceso inflamatorio inespecífico relacionado con el VHC que induce la proliferación de hepatocitos vinculada al aumento en los valores de aminotransferasa de alanina, los pacientes con proliferación y alta actividad inflamatoria son más propensos a la progresión de CHC.<sup>16</sup>

### *Aflatoxina*

La aflatoxina es producida por los agentes *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*, que crecen en los alimentos como los cacahuates y causan alteraciones en el ADN de los hepatocitos.<sup>7</sup> Es un cofactor importante para el desarrollo de CHC en algunas partes de África y Asia. Hay una fuerte correlación entre la ingesta dietética de la aflatoxina B1, mutaciones de TP53 y la incidencia de CHC, en particular en los individuos infectados por el VHB.<sup>12</sup>

### *Hemocromatosis hereditaria*

La hemocromatosis hereditaria es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de CHC. Su presencia se relaciona con un riesgo aumentado 200 veces para el desarrollo de CHC.<sup>12</sup> La toxicidad del hierro en el hígado se produce por formación de radicales libres, peroxidación de lípidos en los órganos, y causa muerte celular con fibrosis y cirrosis.<sup>6</sup>

### *Enfermedad de Wilson*

La enfermedad de Wilson es una enfermedad hereditaria con mutaciones en el gen ATP7B y alteración en la circulación del cobre en el plasma y su excreción biliar. El cobre libre en exceso puede provocar lesiones citoplásmicas, cirrosis y CHC.<sup>12</sup>

### *Hígado graso no alcohólico (HGNA)*

La enfermedad por HGNA afecta de 10 a 24% de la población total en varios países.<sup>17</sup> La prevalencia aumenta en los grupos de alto riesgo, y así llega a ser de 70-86% en los pacientes con obesidad, diabetes o ambas.<sup>18</sup> Se estima que la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) ocurre en 10% de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. La EHNA se ha planteado como una posible causa de cirrosis criptogénica (CC).<sup>7</sup> Los pacientes con CC también pueden desarrollar CHC.

## RECOMENDACIONES

1. Las agencias de salud gubernamentales deben proponer políticas de prevención de la transmisión del VHC/VHB, así como fomentar estilos de vida apropiados para prevenir la obesidad y el alcoholismo (**Clase 1, Nivel A**), y establecer medidas para controlar enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes (**Clase 3, Nivel B**).

## PREVENCIÓN

La prevención del carcinoma hepatocelular (CHC) puede clasificarse como a) primaria, que implica la prevención del desarrollo y progresión de las enfermedades del hígado; b) secundaria, que significa la prevención de afecciones premalignas como la cirrosis, y c) terciaria, que se dirige a prevenir la reaparición del CHC después del tratamiento curativo.

La prevención del CHC requiere la identificación de los factores de riesgo, los mecanismos implicados en la carcinogénesis hepatocelular y los agentes con potencial terapéutico (quimioprevención). Como regla general, los pacientes con enfermedades del hígado que progresan a cirrosis presentan un riesgo mayor de desarrollar CHC, por lo que es de suma importancia prevenir o tratar estas enfermedades para modificar la incidencia del CHC. El tratamiento efectivo de las enfermedades crónicas del hígado (ECH) puede detener su progresión y prevenir el desarrollo de cirrosis. La prevención del CHC se puede lograr a través de medidas preventivas generales aplicables a la mayoría de las ECH o por medio de un tratamiento específico de la enfermedad primaria del hígado.

### Prevención primaria

La acción más importante para evitar el CHC es prevenir la incidencia de hepatitis B o hepatitis C.<sup>19</sup> La infección por EL VHB se puede evitar a través de la vacunación contra el mismo en lactantes y adultos sexualmente activos.<sup>20,21</sup> La prevención de la transmisión del VHC y el VHB en los centros médicos puede lograrse mediante pruebas de detección en los productos de la sangre para transfusión, uso de agujas desechables, jeringas o cualquier otro dispositivo que pueda contaminarse con sangre o suero, limpieza y esterilización adecuada de los equipos endoscópicos, uso de guantes para manejar heridas y productos sanguíneos, evitar el uso múltiple de viales inyectables y tomar las precauciones generales para prevenir la transmisión de los pacientes con viremia a los profesionales de la salud.<sup>19,22</sup> La prevención de infecciones por hepatitis en usuarios de drogas ilegales puede conseguirse con la implementación de programas educativos y programas que faciliten el acceso a jeringas desechables nuevas.

### Prevención secundaria

#### *Tratamiento de la hepatitis B crónica*

Un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CHC es la carga viral del VHB.<sup>23</sup> El tratamien-

to basado en el interferón (IFN) reduce el riesgo de CHC, en particular en las primeras etapas de la cirrosis, con la supresión del ADN viral en sangre.<sup>24,25</sup> También el uso de lamivudina (LAM) reduce el riesgo de CHC en pacientes con VHB, en especial en etapas avanzadas de fibrosis, incluida la cirrosis.<sup>23,26</sup> Sin embargo, aún no está claro por cuánto tiempo se mantiene elevado el riesgo de CHC después del tratamiento inductor de supresión del ADN del VHB en pacientes con cirrosis; en un estudio previo, la diferencia en la incidencia de CHC entre lamivudina y placebo se hizo evidente después de 18 meses.<sup>19,26</sup> El tratamiento con antivirales más potentes como el entecavir y el tenofovir también parece reducir el riesgo de CHC en la hepatitis B crónica.<sup>27,28</sup> Estudios de cohorte y casos y controles en pacientes no cirróticos con hepatitis B crónica sugieren que la terapia antiviral temprana puede reducir el desarrollo de CHC, pero el grado de evidencia aún es bajo.<sup>29</sup>

#### *Tratamiento de la hepatitis C crónica*

Más de 90% de los casos de hepatitis C con cirrosis desarrolla CHC. Por lo tanto, la prevención de la cirrosis mediante la eliminación exitosa de la infección por VHC es una estrategia preventiva eficaz. Casi todos los estudios realizados hasta la fecha demuestran que las tasas de CHC son más altas en los pacientes con cirrosis, pero menores en aquéllos con respuesta a la terapia antiviral con IFN<sup>30,31</sup> y mejor respuesta viral sostenida (RVS).<sup>32</sup> El efecto preventivo del tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica puede ser aún mayor si se utiliza IFN pegilado más ribavirina, ya que se logran mayores tasas de RVS que con el tratamiento estándar con IFN.<sup>33,34</sup> A pesar de que el riesgo de CHC se reduce de forma notable después de una RVS en pacientes cirróticos, el riesgo a largo plazo para el desarrollo de CHC se mantiene durante más de 5 años.<sup>35</sup> Es importante mencionar que la continuación del tratamiento con dosis bajas de IFN pegilado para aquéllos sin RVS no logra reducir el riesgo de CHC.<sup>36</sup> Sin embargo, se desconoce si el tratamiento con triple terapia: IFN pegilado, ribavirina e inhibidores de proteasas (Boceprevir y Telaprevir), o con los nuevos antivirales de acción directa pudieran tener un efecto anticarcinogénico.

#### *Tratamiento de enfermedades no virales del hígado*

La proporción de casos de CHC sin relación con el VHB o el VHC varía entre regiones, pero por lo ge-

neral se sitúa entre 10 y 20%.<sup>37</sup> Estos casos incluyen la cirrosis alcohólica, EHNA, hemocromatosis genética, enfermedades hepáticas autoinmunitarias y otras enfermedades menos frecuentes.

Prevenir la enfermedad hepática alcohólica mediante la reducción del consumo excesivo de alcohol es una estrategia para disminuir las tasas de CHC en los países donde éste es un trastorno frecuente. Por otro lado, no hay evidencia hasta la fecha de que la interrupción de la ingesta excesiva de alcohol crónica invierta el riesgo de desarrollar CHC una vez que se establece la cirrosis, al menos durante los primeros 10 años, aunque algunos estudios sugieren lo contrario.<sup>19</sup> Otras modificaciones en el estilo de vida como cambios en los componentes de la dieta podrían resultar beneficiosos para prevenir el CHC.<sup>38</sup>

Los factores metabólicos inherentes a la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) aumentan de for-

ma independiente el riesgo de CHC en pacientes con hepatitis C y otras causas de cirrosis.<sup>39-41</sup> Por lo tanto, la prevención de la obesidad y sus complicaciones metabólicas (resistencia a la insulina, síndrome metabólico, DM-2) debería reducir la incidencia de CHC. Existe evidencia de que el tratamiento con metformina, pero no con otros medicamentos hipoglucemiantes, puede reducir el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con DM-2.<sup>42-44</sup> Las estatinas también pueden reducir la incidencia de CHC independientemente de la causa de la enfermedad hepática primaria.<sup>45-47</sup>

El tratamiento de la hemocromatosis es de particular utilidad para la prevención del CHC. El tratamiento temprano de la sobrecarga hepática de hierro en este trastorno previene la enfermedad de hígado fibrótico y sus complicaciones. No obstante, el procedimiento de la flebotomía en la etapa de fibrosis avanzada es ineficaz para prevenir el CHC.<sup>48,49</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *La estrategia más importante de prevención contra el VHB relacionado con el CHC es la adopción de la vacunación universal contra la hepatitis B (Clase 1, Nivel B).*
2. *Todos los países deben dar prioridad a los esfuerzos para adoptar esquemas de inmunización infantiles que incluyen la vacunación contra la hepatitis B y garantizar la cobertura de estos programas en todas las comunidades (Clase 1, Nivel B).*
3. *La prueba serológica para VHB y VHC en productos de sangre para transfusión es una estrategia esencial para evitar el CHC secundario a hepatitis viral crónica (Clase 1, Nivel A).*
4. *La adopción de las precauciones universales para evitar la transmisión del virus en las instituciones de salud es una medida efectiva para reducir el CHC secundario a VHC (Clase 2, Nivel C).*
5. *La terapia antiviral para hepatitis B crónica es una medida muy importante para prevenir el CHC (Clase 2, Nivel B).*
6. *El tratamiento antiviral eficaz para la hepatitis C crónica (respuesta viral sostenida, normalización de la aminotransferasa de alanina) es una medida muy importante para evitar el CHC (Clase 1, Nivel B); sin embargo, el riesgo de CHC no se elimina por completo en los pacientes con cirrosis subyacente (Clase 2, Nivel C).*
7. *La prevención de la enfermedad hepática alcohólica puede ayudar a evitar el CHC; los cambios dietarios también pueden ser beneficiosos (Clase 2b, Nivel C).*
8. *El tratamiento adecuado de la obesidad y la diabetes tipo 2 puede también coadyuvar en la prevención del CHC (Clase 2, Nivel A).*
9. *La detección precoz de hemocromatosis por cribado genético de los miembros afectados de la familia y los estudios en suero de las reservas de hierro son importantes para la corrección de la sobrecarga de hierro por flebotomía, lo que evita casos de cirrosis y el desarrollo de CHC (Clase 2, Nivel A).*

## DETECCIÓN TEMPRANA EN CIRROSIS DESCOMPENSADA

La vigilancia del CHC es un proceso crítico para mejorar la supervivencia de los pacientes cirróticos, ya que aumenta la supervivencia de los pacientes con Child-Pugh A.<sup>50-51</sup> En Child-Pugh B, la supervivencia fue mayor en los pacientes bajo vigilancia (17.1 meses) que en aquéllos cuyo diagnóstico fue incidental (12.0 meses).<sup>52</sup> En la etapa Child-Pugh C, no hubo diferencias significativas en la supervivencia derivadas de la participación en programas de vigilancia.

## Vigilancia en cirrosis descompensada

La revisión periódica para detección de CHC en caso de cirrosis descompensada es recomendable sólo si el paciente se encuentra en lista de espera para trasplante.<sup>52</sup> Cucchetti y colaboradores analizaron la relación costo-efectividad de la vigilancia del CHC en pacientes cirróticos descompensados. Tras 10 años de seguimiento, 6.6% de los pacientes estaba vivo y sin CHC, 17.5% había recibido diagnóstico de CHC y 75.9% había muerto por causas relacionadas con cirrosis sin CHC. La corta expectativa de vida de estos pacientes determina que la vigilancia sea poco efectiva, a menos que se encuentren en lista de espera para trasplante.<sup>53</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *La vigilancia en cirrosis descompensada Child-Pugh C sólo se recomienda cuando los pacientes se encuentran en lista de espera para trasplante (Clase 2a, Nivel B).*

## DETECCIÓN TEMPRANA EN CIRROSIS COMPENSADA

La detección temprana del CHC es determinante para poder ofrecer tratamientos efectivos a los pacientes cirróticos.<sup>54</sup> En los pacientes cirróticos, la detección temprana se acompaña de un incremento significativo de la supervivencia a dos y cinco años.<sup>55</sup>

### Vigilancia en cirrosis compensada

Están disponibles dos herramientas básicas para la detección temprana: la  $\alpha$  fetoproteína (AFP) y el ultrasonido. Aunque antes se recomen-

daba la aplicación de ambas estrategias cada seis meses,<sup>54</sup> una revisión sistemática encontró que la utilización de ultrasonido como estrategia única es superior a la estrategia conjunta.<sup>56</sup> Se había establecido que la medición de la AFP no aumenta los beneficios de la detección temprana en pacientes cirróticos.<sup>57</sup>

Es importante asegurar la calidad del equipo de ultrasonido y de los radiólogos para detectar lesiones tempranas.<sup>58</sup> En caso de que no exista acceso a ultrasonido de buena calidad, puede considerarse la utilización de la AFP.<sup>59</sup>

Nuevos biomarcadores podrían mejorar el diagnóstico temprano del CHC, en particular la proteína 73 de Golgi; sin embargo, aún se requieren más estudios para valorar su utilidad.<sup>60</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *Para la detección temprana de CHC en pacientes cirróticos, debe practicarse un ultrasonido cada seis meses (Clase 1, Nivel A).*
2. *Si no se cuenta con acceso a un ultrasonido de buena calidad, puede considerarse la utilización de la AFP (Clase 2, Nivel B).*

## DETECCIÓN TEMPRANA EN HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA, PACIENTES SIN CIRROSIS CON VHB E HISTORIA FAMILIAR DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

La cirrosis es el principal factor de riesgo para CHC.<sup>61-64</sup> Las causas menos comunes incluyen hemocromatosis hereditaria (HH), hepatitis B crónica sin cirrosis, deficiencia de antitripsina  $\alpha$ -1, exposición a aflatoxinas, hepatitis autoinmune, algunas porfirias y la enfermedad de Wilson.<sup>64</sup> Los antecedentes familiares de cáncer hepático también representan un factor de riesgo importante para CHC, como lo confirman numerosos reportes de conglomerados familiares en los países asiáticos y, con menos frecuencia, en Europa y América.<sup>65,66</sup> En estas poblaciones de alto riesgo, se ha demostrado que el tamizaje de CHC basado en el ultrasonido es una forma efectiva de reducir la mortalidad.<sup>67</sup>

### Hemocromatosis hereditaria (HH)

La deposición hepática crónica de hierro de la HH conduce a fibrosis, cirrosis y al final a CHC.<sup>68</sup> La sobrecarga de hierro en el hígado produce la disfunción de organelos intracelulares como las mitocondrias, microsomas, lisosomas, peroxisomas y retículo endoplásmico, lo que lleva a disfunción celular y lesión hepatocelular. Además, se ha demostrado el daño directo al ADN inducido por hierro.<sup>69</sup> La cirrosis es el factor de riesgo más importante en la HH, con una supervivencia a cinco años de 50%.<sup>70</sup> Los pacientes con cirrosis tienen de 100 a 200 veces más riesgo de desarrollar CHC. El CHC representa alrededor de 30% de las muertes relacionadas con HH. El manejo adecuado de las reservas de hierro disminuye de manera significativa el riesgo de desarrollar CHC aunque no lo elimina. Por lo tanto, más allá del tratamiento con flebotomía, los pacien-

tes con cirrosis deben mantenerse en vigilancia para CHC.<sup>70,71</sup>

### Hepatitis B crónica sin cirrosis y carcinoma hepatocelular

Los pacientes con hepatitis B crónica están en riesgo de desarrollar CHC, incluso en ausencia de cirrosis. La incidencia de CHC en no cirróticos portadores del VHB es de 0.25 a 0.5% por año en Asia y África, y de 0.1 a 0.4% por año en Europa y América.<sup>72,73</sup> Los mecanismos implicados en la progresión de la hepatitis B crónica a CHC aún no se han esclarecido. Las interacciones entre hospedador y virus en los hepatocitos y las células implicadas en la respuesta inflamatoria podrían explicar la progresión a CHC; un mecanismo alternativo es el potencial oncogénico del VHB a través de la integración de su ADN en el genoma de las células del hígado.<sup>74,75</sup> Si bien los mecanismos aún permanecen poco claros, algunas características de la infección son importantes predictores de CHC,<sup>76</sup> entre otras la seropositividad del HBeAg,<sup>77</sup> el genotipo C<sup>74</sup> y una carga viral alta.

### Historia familiar de carcinoma hepatocelular

En países donde la infección por el VHB es alta, se ha descrito la formación de conglomerados familiares de CHC, en especial en China. Existen informes en otras poblaciones, aunque son poco frecuentes.<sup>66,78</sup> La historia familiar de CHC incrementa de dos a tres veces el riesgo de desarrollar CHC, haya o no hepatitis crónica B o C.<sup>65,79</sup> Este riesgo se incrementa setenta veces más en presencia de HBsAg, positividad anti-VHC o ambas.<sup>65</sup> Algunos estudios sugieren que un modelo de herencia recesiva pudiera explicar la aparición de CHC familiar.

## RECOMENDACIONES

1. La vigilancia del CHC en pacientes con HH y cirrosis Child-Pugh A y B así como en pacientes en lista de espera para trasplante de hígado se hace mediante ultrasonografía realizada por personal experimentado a intervalos de seis meses (**Clase 2, Nivel B**).
2. La vigilancia del CHC en los portadores del VHB sin cirrosis se debe realizar mediante ultrasonografía a intervalos de seis meses (**Clase 1, Nivel B**).
3. La vigilancia en personas con historia familiar de CHC, incluso en ausencia de infección viral de hepatitis B o C, se debe realizar con ultrasonografía cada seis meses (**Clase 1, Nivel B**).

## DETECCIÓN TEMPRANA EN PACIENTES SIN CIRROSIS

La decisión de iniciar un programa de vigilancia para detección temprana de CHC en pacientes sin cirrosis ha de guiarse por el grado de riesgo de CHC. El punto de corte de la incidencia anual de CHC recomendada para iniciar la vigilancia se basa en la opinión de expertos y en el análisis de costo-efectividad, con variaciones de acuerdo con la afección subyacente.<sup>80</sup>

### Hepatitis C

Los pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis están en riesgo de desarrollar CHC. Desafortunadamente, la evidencia acerca de la incidencia de CHC en este grupo es todavía escasa para proponer un programa de vigilancia. La vigilancia es costo-efectiva si el riesgo de CHC esperado es superior a 1.5% por año en pacientes con hepatitis C.<sup>81</sup> De acuerdo con el ensayo clínico HALT-C, en pacientes sin cirrosis, la incidencia acumulada de CHC a los 3, 5 y 7 años fue de 1.4, 2.9 y 6.8%, respectivamente, y los valores resultaron similares en pacientes que recibieron IFN-pegilado. Estos datos confirman que el CHC puede suscitarse en pacientes sin cirrosis con hepatitis C crónica; sin embargo, la incidencia es menor que en los pacientes cirróticos y pudiera ser

insuficiente para alcanzar el umbral requerido para iniciar la vigilancia.<sup>82</sup>

### Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica

Para que la vigilancia en pacientes sin cirrosis con HGNA sea costo-efectiva, la incidencia anual de CHC debe exceder 1.5% por año.<sup>83</sup> Un número significativo de personas con EHNA e HGNA sin evidencia de cirrosis desarrolla CHC, por lo que es posible que ambas afecciones constituyan un factor de riesgo independiente a la cirrosis.<sup>84,85</sup> Pese a ello, una revisión sistemática reciente realizada para evaluar la asociación entre HGNA/EHNA y CHC concluyó que el aumento del riesgo está predominantemente limitado a pacientes con cirrosis.<sup>86</sup> Por lo tanto, a partir de la evidencia actual, no se puede recomendar la implementación de un programa de vigilancia para HGNA/EHNA en no cirróticos.

### Otras enfermedades crónicas del hígado

Existe poca evidencia para apoyar un programa de vigilancia en los pacientes que no tienen cirrosis pero sí otra enfermedad hepática crónica, enfermedad hepática autoinmunitaria, deficiencia de antitripsina  $\alpha$ -1, enfermedad de Wilson o hemocromatosis.<sup>87-89</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *En los pacientes no cirróticos con hepatitis C crónica, el beneficio de la vigilancia es incierto (Clase 2b, Nivel B).*
2. *La vigilancia de CHC no se recomienda en pacientes sin cirrosis con HGNA/EHNA u otros padecimientos crónicos del hígado (Clase 3, Nivel A).*

## DIAGNÓSTICO

En la última década, la supervivencia en CHC mejoró más de 20%, en gran parte debido a avances en el diagnóstico oportuno.<sup>90</sup> La detección y vigilancia de los pacientes en mayor riesgo de desarrollar CHC es costo-efectiva y ha demostrado reducir la mortalidad.<sup>91</sup> No obstante, como el cumplimiento de la vigilancia es menor de 60%,<sup>92</sup> limita el impacto de esta estrategia.

### Diagnóstico no invasivo

En la actualidad, el diagnóstico de CHC se realiza a través de exámenes de imágenes dinámicas con contraste, ya sea por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Al comparar la TC con la RM, esta última resultó ser superior (sensibilidad, 78 contra 84%; especificidad, 77% contra 84%, respectivamente); sin embargo, su precisión es de 33% en las lesiones pequeñas.<sup>92</sup> Las lesiones nodulares detectadas por métodos de imagen se clasifican de acuerdo con las directrices del Grupo de Consenso Internacional para el CHC en:<sup>93</sup>

- **Macronódulos regenerativos:** MNR (no premalignos).
- **Nódulos displásicos de bajo grado:** NDBG (difícil de diferenciar de MNR).
- **Nódulos displásicos de alto grado:** NDAG (mayor precursor de CHC).
- **CHC pequeño:** menos de 2 cm, de aspecto vagamente nodular (temprano) o patrón nodular distintivo (progresivo).

La vascularización es un aspecto crítico en la evaluación de un nódulo displásico (ND), ya que el CHC tiende a desarrollar vascularización arterial independiente a partir del sistema porta. La capacidad diagnóstica de la TC y la RM aumenta cuando se evidencia lavado arterial seguido de lavado venoso en el nódulo.<sup>94,95</sup> Este patrón de irrigación arterial ayuda a diferenciar un ND de un CHC,<sup>96,97</sup> excepto cuando el ND alcanza un grado intermedio de capilarización.<sup>98</sup> A pesar de esta limitación, el patrón vascular es patognomónico de CHC.<sup>99</sup>

El diagnóstico de nódulos pequeños (<2 cm) es complejo ya que es difícil diferenciar un ND de un CHC pequeño. Esta diferenciación es de gran importancia, puesto que un tercio de los ND es maligno y el diagnóstico oportuno es crítico para proporcionar un tratamiento curativo.<sup>100</sup> La especificidad de un método de imagen dinámica aislado en el diagnóstico

de pequeños nódulos hepáticos es excelente cuando el patrón vascular de la lesión es típico, porque en tales condiciones resulta innecesario someter a los pacientes a otros métodos diagnósticos como la biopsia.<sup>101,102</sup>

Se espera que el diagnóstico por RM mejore con la segunda generación de contrastes celulares como el del ácido gadoxético. El ácido gadoxético incrementa la precisión diagnóstica para el CHC, pero la evidencia sobre su utilidad en lesiones pequeñas (<2 cm) es aún limitada. Sin embargo, incluso con los contrastes de segunda generación será difícil diferenciar NDAG de CHC dadas sus similitudes.<sup>103-105</sup> El uso de la técnica de difusión ponderada puede aumentar aún más la precisión diagnóstica de la RM.<sup>106</sup>

La ecografía con contraste es mejor que la ecografía convencional para diagnosticar CHC. Hallazgos como hiperrealce durante la fase arterial e hiporrealce durante la fase tardía tienen una sensibilidad de 88.8% y una especificidad de 100%.<sup>103</sup> Pese a ello, la validación externa y el entrenamiento adecuado son una preocupación importante para implementar esta técnica diagnóstica.

El uso de los valores de AFP como prueba de diagnóstico de CHC debe abandonarse.<sup>94,95</sup> La AFP carece de un punto de corte satisfactorio y muestra sensibilidad y especificidad bajas.<sup>104,105</sup> Sólo un tercio de los pacientes con nódulos hepáticos tiene niveles de AFP superiores a 100 ng/mL.<sup>92,106</sup>

### Diagnóstico invasivo

A pesar de los métodos de imagen, casi 30% de los pacientes necesitará una biopsia para establecer el diagnóstico final.<sup>92</sup> La biopsia del nódulo debe llevarse a cabo sólo cuando los exámenes de imágenes dinámicas no son concluyentes, sobre todo en las lesiones pequeñas (1-2 cm).<sup>107</sup> La biopsia puede llevarse a cabo a través de aspiración con aguja fina o con aguja de corte, y puede ser difícil de realizar en función de la localización de la lesión o el estado de coagulación del paciente. Mientras que un resultado positivo de la biopsia confirma el diagnóstico, uno negativo no puede descartarlo. La sensibilidad y especificidad de la biopsia de hígado es de 100 y 75% para nódulos  $\leq 2$  cm, de 100 y 100% para nódulos entre 2 y  $\leq 3$  cm, y de 96 y 71% para nódulos  $> 3$  y  $\leq 5$  cm.<sup>108</sup> Los nódulos menores de 1 cm son difíciles de caracterizar mediante biopsia y tienen una baja probabilidad de malignidad, por lo que es recomendable implementar un plan de vigilancia con ecografía cada tres meses. Las com-

plicaciones de la biopsia son poco frecuentes.<sup>109</sup> La posibilidad de sembrar células neoplásicas es cercana a 2.5% en nódulos grandes,<sup>110</sup> y se espera que

sea menor en pequeños nódulos. El uso de paneles de inmunohistoquímica no aumenta la precisión del diagnóstico.<sup>111</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *Para nódulos hepáticos mayores de 1 cm, un solo examen dinámico de imágenes con hallazgos típicos es suficiente para el diagnóstico de CHC. Si los resultados no son típicos o si el patrón vascular no es característico, se debe utilizar una segunda técnica de imagen (Clase 1, Nivel A).*
2. *La resonancia magnética con la evaluación de la fase hepática biliar a través del uso de contraste de segunda generación es útil en el diagnóstico de CHC (Clase 1, Nivel A).*
3. *La ecografía con contraste y el uso de fetoproteína  $\alpha$  no se recomiendan como una herramienta principal para el diagnóstico de CHC (Clase 1, Nivel A).*
4. *En nódulos hepáticos mayores de 1 cm con exámenes de imagen no concluyentes, se debe realizar biopsia (Clase 1, Nivel A).*
5. *La vigilancia de nódulos hepáticos menores de 1 cm debe realizarse cada tres meses con ultrasonido (Clase 1, Nivel B).*

## ESTADIFICACIÓN

Los sistemas de estadificación están diseñados para emitir el pronóstico global de los pacientes con CHC, clasificar a los pacientes de acuerdo con variables pronósticas, proporcionar un sistema común para comparar los resultados de varios ensayos clínicos y guiar las opciones de tratamiento. En las últimas décadas, se han propuesto varios sistemas de clasificación,<sup>112</sup> con los cuales se logró mejorar la supervivencia de los pacientes al implementar tratamientos apropiados para el estadio del CHC.

Se han adoptado diversas clasificaciones para estadificar el CHC (Tablas 3 y 4). Algunos sistemas han sido validados en entornos y países específicos, pero ninguno lo ha sido en todo el espectro de pacientes y tratamientos para CHC. La dificultad para establecer un sistema de clasificación universal radica en la confluencia del CHC y la cirrosis, ya que tanto las características del tumor como el grado de disfunción hepática contribuyen al pronóstico global.<sup>113</sup> Aun más, la heterogeneidad del CHC en el mundo es producto de diferencias importantes en los perfiles epidemiológico y etiológicos de las poblaciones, todo lo cual incrementa la dificultad para desarrollar un sistema de clasificación común.

Los intentos por mejorar la clasificación y capacidad predictiva de los sistemas de estadificación del CHC continúan en evolución. Los sistemas convencionales como la clasificación de Okuda<sup>114</sup> o la clasificación TNM<sup>115</sup> han mostrado limitaciones importantes. Por ello, se han propuestos nuevos sistemas, pero sólo algunos cuentan con validación en

diferentes escenarios. Basados en las características comunes de los sistemas de estadificación, los factores críticos que influyen sobre el pronóstico y las opciones de tratamiento del CHC son tumores solitarios contra multifocales, presencia de invasión macrovascular, enfermedad extrahepática, altos niveles de concentración de AFP, estado funcional del paciente y grado de insuficiencia hepática.<sup>112</sup>

### Sistema de estadificación

La clasificación por estadios del Grupo de Hígado del Hospital Clínic de Barcelona (BCLC, por sus siglas en inglés) fue desarrollada por Llovet, *et al.*, en 1999.<sup>116</sup> Al mantener el seguimiento de pacientes con CHC no resecable y no trasplantables aleatorizados a placebo, se observó que la invasión vascular y la diseminación extrahepática eran predictores independientes de la mortalidad. Esto permitió la clasificación de los pacientes con CHC en categorías que tomaron en cuenta las variables relacionadas con la función hepática, hipertensión portal, niveles de bilirrubina, síntomas relacionados con el cáncer, estado físico y el estadio del tumor (tamaño, número, presencia de metástasis a distancia e invasión vascular). La mayoría de los ensayos clínicos terapéuticos han utilizado el sistema BCLC como el sistema de clasificación de referencia.<sup>112</sup>

La clasificación BCLC vincula la etapa de la enfermedad con un algoritmo de tratamiento correlacionado con la esperanza de vida. Según el sistema de estadificación BCLC (Tabla 3), los pacientes pueden clasificarse como:

Tabla 3. Clasificación del carcinoma hepatocelular del Grupo de Cáncer de Hígado del Hospital Clínic de Barcelona (BCLC).<sup>10</sup>

Etapa	PST*	Etapa tumoral	Okuda**	Hipertensión portal	Bilirrubina total	Child-Pugh
A						
A <sub>1</sub>	0	Solitario	I	No	Normal	
A <sub>2</sub>	0	Solitario	I	Sí	Normal	
A <sub>3</sub>	0	Solitario	I	Sí	Alterada	
A <sub>4</sub>	0	3 <3 cm	I-II			A-B
B	0	>5 cm multinodular	I-II			A-B
C	1-2	Invasión vascular, metástasis o ambas	I-II			A-B
D	3-4	Cualquier etapa	III			C

PST: prueba del estado funcional. \*: El PST se basa en la escala funcional del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental: 0: asintomático. 1: sintomático y completamente ambulatorio. 2: sintomático y en cama ≤ 50% del día. 3: sintomático y en cama > 50% del día. 4: postrado en cama. \*\*: El sistema de estadificación de Okuda (I-III) toma en cuenta el tamaño del tumor, la presencia de ascitis, y los valores de albúmina y bilirrubina.

Tabla 4. Principales sistemas de estadificación pronóstica del carcinoma hepatocelular y otras variables.

Sistema de estadificación	Año (Ref.)	Etapas	Función hepática	Marcador tumoral sérico	PST	Estadificación tumoral
Okuda	1985 (5)	1, 2, 3	Ascitis, bilirrubina, albumina	No	No	Tumor > o ≤ 50% del área transversal del hígado
TNM	2002 (9)	I-IV	No	No	No	Número de ganglios, tamaño tumoral, presencia de trombosis en la vena porta y metástasis
BCLC	1999 (10)	O-A-B-C-D	Child Pugh, bilirrubina, hipertensión portal	No	Sí	Tamaño tumoral, número de ganglios, y trombosis en la vena porta
CLIP	1998 (14)	0-6	Child Pugh	AFP <400 o ≥ 400 ng/mL	No	Número de ganglios, tumor > o <50% área transversal del hígado, y trombosis en la vena porta
CUPI	2002 (12)	-7-12	Ascitis, bilirrubina, fosfatasa alcalina	AFP <500 o ≥ 500 ng/mL	Presencia de síntomas	TNM
JIS	2003 (15)	Categorías 0-5	Child Pugh	No	No	4ª-edición del TNM japonés
GRETCH (francés)	1999 (11)	A,B,C	Bilirrubina, fosfatasa alcalina	AFP <35 o ≥ 35 µg/L	Sí (Karnofsky)	Trombosis en la vena porta
Puntuación BALAD	2006 (30)	6 categorías	Albúmina, bilirrubina.	AFP, AFP-1,3, DCP	No	No
Bm-JIS	2008 (31)	Categorías 0-7	Child-Pugh	AFP, AFP-L3, DCP	No	4ª-edición del TNM japonés
Nomograma pronóstico de EE.UU.	2008 (32)	Nomograma	No	AFP	Edad, pérdida de sangre en el transoperatorio	Estado del borde de resección, tamaño tumoral > 5 cm, lesiones satélites, invasión vascular
Sistema de Estadificación Oriental	2013 (33)	1-5	Albúmina, bilirrubina, ALT, presencia de cirrosis	No	Sí	Tamaño tumoral (> o < 5 cm), número de ganglios, presencia de diseminación extrahepática y de invasión vascular macroscópica y microscópica

AFP: fetoproteína α. PST: estado funcional (prueba basada en la escala funcional del *Eastern Co-Operative Oncology Group*. 0: asintomático. 1: sintomático y completamente ambulatorio. 2: sintomático y en cama ≤ 50% del día. 3: sintomático y en cama > 50% del día. 4: postrado en cama). DCP, desgammacaboxiprotrombina. AFP-L3: AFP reactiva a la aglutinina culinaria de la lente. ALT: aminotransferasa de alanina.

- **Etapa 0 o muy temprano.** Pacientes asintomáticos con un CHC de un solo nódulo < 2 cm, sin hipertensión portal, con función hepática bien conservada (Child-Pugh clase A) y buen estado general, que pueden beneficiarse con tratamientos curativos ya que pueden obtener una supervivencia de más de 80% a 5 años. En el presente, 5-10% de los pacientes occidentales se diagnostica en esta etapa, comparado con 30% en Japón, que se obtiene a través de programas de vigilancia intensiva.
- **Etapa A o precoz.** Pacientes asintomáticos con nódulo único (de 2-5 cm) o tres nódulos de ≤ 3 cm, Child-Pugh clase A o B. Estos pacientes también se pueden beneficiar con los tratamientos curativos (resección, trasplante hepático o abla-

ción local), que arrojan resultados de 50-75% de supervivencia a cinco años.

- **Etapa B o intermedio.** Pacientes con CHC multinodular grande con Child-Pugh clase A o B y un estado general adecuado. Estos pacientes pueden tratarse con embolización, la que permite obtener una supervivencia media de 20 meses.
- **Etapa C o avanzado.** Paciente con CHC multinodular con invasión portal o diseminación extrahepática. Estos pacientes pueden beneficiarse con tratamientos paliativos con nuevos agentes como sorafenib, con una supervivencia media de 11 meses.
- **Etapa D o terminal.** Pacientes Child-Pugh clase C, con una esperanza de vida muy pobre. Se propone tratamiento paliativo de los síntomas

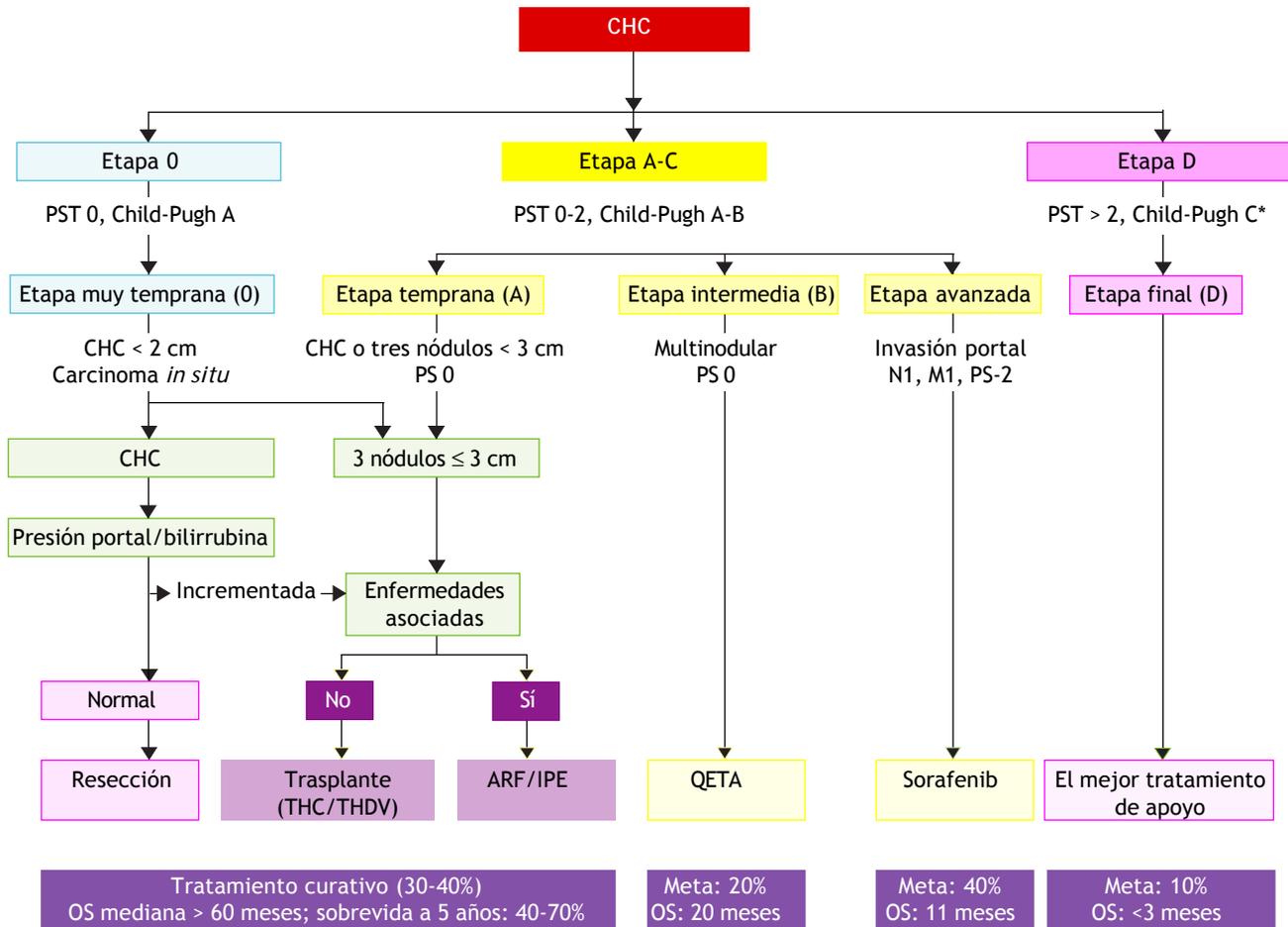


Figura 1. Sistema de estadificación del cáncer hepático del Hospital Clínic de Barcelona (BCLC) y asignación del tratamiento correspondiente.<sup>10,33</sup> THC: trasplante de hígado de cadáver. THDV: trasplante de hígado de donador vivo. ARF: ablación con radiofrecuencia. IPE: inyección percutánea de etanol. QETA: quimioembolización transarterial. Adaptado de la *European Association for the Study of the Liver: EASL-EORTC Clinical Practice Guideline: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol* 2012; 56: 908-46.

con una supervivencia media de tres a cuatro meses.

La clasificación BCLC ha sido validada en Estados Unidos, Europa y Taiwán, donde demostró su superioridad pronóstica en comparación con otras clasificaciones. La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) han respaldado el sistema BCLC porque se puede utilizar para guiar la elección de tratamientos y estimar la esperanza de vida, mientras que otros sistemas de estadificación se concentran tan sólo en predecir la supervivencia (Figura 1).<sup>117,118</sup> Como consecuencia de ello, la BCLC está emergiendo como una clasificación estándar para las poblaciones occidentales.

Se han propuesto otros sistemas de calificación o puntuación para CHC, como el sistema de pun-

tuación GRETCH (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire),<sup>119</sup> el sistema de estadificación CUPI (Índice de Pronóstico de la Universidad de China),<sup>120</sup> el sistema de estadificación simplificado,<sup>121</sup> el sistema de puntuación CLIP (Programa Italiano de Cáncer de Hígado), el sistema JIS (Estadificación Integrado de Japón),<sup>122</sup> y el sistema de puntuación de Tokio (Tabla 4).<sup>123</sup> La mayoría de los estudios en Japón llegan a la conclusión de que los sistemas JIS y JIS modificado son la mejor opción para clasificar a sus pacientes. Por otra parte, los estudios de China, Corea y Taiwán han favorecido a los sistemas TNM o CLIP. Casi todos los estudios realizados en países occidentales consideran que los sistemas BCLC o CLIP proporcionan la mejor plataforma de clasificación para los pacientes con CHC.<sup>124-127</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *Una adecuada evaluación del pronóstico del CHC debe considerar el estadio tumoral, la función hepática y el estado físico del paciente. El impacto del tratamiento también debe considerarse al estimar la esperanza de vida (Clase 1, Nivel B).*
2. *Se recomienda el sistema de estadificación BCLC para la predicción pronóstica y asignación de tratamiento (Clase 1, Nivel B). Este sistema se puede aplicar a la mayoría de los pacientes con CHC siempre y cuando se incorporen consideraciones específicas para subpoblaciones especiales (trasplante de hígado).*

## TRASPLANTE DE HÍGADO

La resección y el trasplante hepático son tratamientos quirúrgicos curativos para el CHC. El trasplante de hígado no sólo elimina el tumor, sino también la cirrosis subyacente, por lo que representa la primera línea de tratamiento para pacientes cirróticos. Desafortunadamente, no existen ensayos clínicos aleatorios que comparen la resección quirúrgica y el trasplante de hígado en el tratamiento del CHC.<sup>128</sup>

Para el trasplante de hígado es imprescindible llevar a cabo una selección cuidadosa de los mejores candidatos, lo que significa tener en cuenta la etapa del tumor, la función hepática, el estado funcional del paciente, la disponibilidad de un injerto de hígado, la experiencia técnica y las características biológicas.<sup>129</sup> La clasificación del BCLC es el sistema más aceptado para guiar las recomendaciones terapéuticas y evaluar el pronóstico de estos pacientes.<sup>130</sup> Por su parte, los criterios de Milán son el factor principal para determinar el pronóstico de un trasplante de hígado en CHC y cirrosis.<sup>133</sup> Están integrados en el sistema BCLC,<sup>134,135</sup> y en la estadificación pretrasplante UNOS para la asignación de órganos en Estados Unidos.<sup>136</sup> Para ser elegibles, los candidatos deben tener una supervivencia esperada mayor de 70% en cinco años, con una tasa de recurrencia inferior a 15%.<sup>131</sup> La supervivencia y la recurrencia dependen en gran medida del tamaño del tumor, según lo establecen los criterios de Milán (tumor solitario  $\leq 5$  cm de diámetro, o tres o más tumores, cada uno  $\leq 3$  cm de diámetro y sin invasión macrovascular).<sup>132</sup> De acuerdo con un metaanálisis,<sup>133</sup> la tasa de supervivencia a cinco años del CHC con los criterios de Milán (65 a 78%) es comparable a la observada en pacientes sin evidencia de tumor (68 a 87%). Los pacientes que cumplen los criterios de Milán están en menor riesgo de invasión microvascular y de portar un tumor con escasa diferenciación. Al sobrepasar los criterios de Milán, la tasa de supervivencia a cinco años puede bajar a 46-60%.

Una versión expandida de los criterios de Milán fue probada por la Universidad de California, San Francisco, en pacientes con un tumor solitario  $\leq 6.5$  cm, o tres o más nódulos con lesión  $\leq 4.5$  cm y un diámetro total del tumor  $\leq 8$  cm. Las tasas de supervivencia que se presentaron fueron de 90 y 75.2% al primer año y a los cinco años, respectivamente, en comparación con 50% de supervivencia a un año en los pacientes con tumores que superaron estos límites.<sup>137</sup> Sin embargo, otros estudios no han logrado validar estos criterios expandidos.

### Reducción de estadio para el trasplante

Los pacientes que exceden los criterios de Milán pueden beneficiarse del retroceso tumoral antes del trasplante (*downstaging*) a través de un tratamiento locorregional.<sup>137,138</sup> De acuerdo con un metaanálisis reciente, el retroceso tumoral del CHC antes del trasplante hepático en pacientes clasificados fuera de los criterios de Milán mejora las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años, que pasan a ser de 80 a 100%, de 79 a 100% y de 55 a 94%, respectivamente.<sup>139</sup> Estas tasas de supervivencia son comparables a las de los pacientes que satisfacen los criterios de Milán.<sup>130</sup> Aunque el retroceso tumoral es prometedor, su aplicación clínica debe considerarse con cuidado debido a las importantes limitaciones metodológicas de los estudios tomados como referencia.

### Incorporación de la alfa fetoproteína en suero como criterio de selección de pacientes para el trasplante de hígado

Estudios previos demostraron que la elevada concentración pretrasplante de AFP es un factor de riesgo independiente para la recurrencia del CHC después del trasplante hepático, por lo que se ha sugerido que la AFP debe incorporarse a los criterios de selección de pacientes.<sup>140-143</sup> Se han propuesto diversos puntos de corte (210, 400 y 1000 ng/ml), pero hasta el momento ninguno ha sido validado.<sup>144-147</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *El trasplante hepático debe ser la primera línea de tratamiento para los pacientes que no son candidatos a resección y cumplen con los criterios de Milán (tumor único de  $\leq 5$  cm o tres o más nódulos de  $\leq 3$  cm) (Clase 1, Nivel A).*
2. *El trasplante de hígado en pacientes que exceden los criterios de Milán no es recomendable. Se requiere más evidencia prospectiva sobre sus posibles beneficios (Clase 2a, Nivel B).*
3. *El trasplante de hígado se puede considerar después de retroceso tumoral exitoso que sitúe al paciente dentro de los criterios de Milán (Evidencia: Clase 2a, Nivel B).*
4. *Se requieren más estudios para validar un punto de corte pretrasplante de fetoproteína  $\alpha$  sérica para incluirla en los criterios para trasplante de hígado (Clase 2a, Nivel B).*

## RESECCIÓN

La resección es la mejor opción terapéutica para CHC en pacientes cirróticos y no cirróticos con tumor solitario, función hepática preservada y sin hipertensión portal (menos de 10% de los casos).<sup>148-152</sup> En estos casos, la resección da buenos resultados, con mortalidad perioperatoria baja (0.8-3%) y supervivencia de hasta 60% a los 5 años.<sup>150,153-162</sup>

La selección del candidato ideal para la resección depende de la evaluación cuidadosa del tamaño del tumor, presencia de lesiones satélites y compromiso vascular mediante TC o RM. La función hepática preoperatoria puede evaluarse a través de la tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos, o a través de la evaluación directa de la hipertensión portal con la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH, deseable <10 mmHg), o indirectamente a través del recuento de plaquetas (deseable  $\geq 100\ 000$  por  $\mu\text{L}$ ). Los pacientes sin medición directa del GPVH, pero con várices esofágicas confirmadas por endoscopia, tratamiento con diuréticos para control de la ascitis y altos niveles de bilirrubina no deben considerarse para la resección.<sup>156-163</sup>

El procedimiento quirúrgico debe intentar obtener márgenes de al menos 2 cm a través de una resección anatómica, excepto cuando este procedimiento comprometa el volumen hepático residual sano de un

paciente cirrótico; en este caso, un margen quirúrgico mínimo es suficiente. Aunque la resección anatómica es aún controversial, la tendencia general es llevarla a cabo siempre que sea posible, con la condición de que el volumen de parénquima restante no se afecte.<sup>163-168</sup>

### Recurrencia después de la resección

La recurrencia después de resección quirúrgica es de 70% a los cinco años, aunque es más probable en los primeros tres años. Los principales mecanismos de recurrencia son la difusión primaria del tumor, metástasis intrahepática y desarrollo de nuevos tumores (CHC *de novo*).<sup>148,169-176</sup> Los factores atribuidos a la recurrencia son invasión vascular, presencia de lesiones satélites, grado de diferenciación histológica y tamaño del nódulo primario reseccionado.<sup>150,155,170,175</sup> Se han hecho varios intentos para encontrar una terapia adyuvante o neoadyuvante que reduzca la recurrencia de manera eficaz. Estudios en países del Este se han enfocado en el uso del interferón posoperatorio y aunque un metaanálisis reciente mostró reducción en la recurrencia de CHC en pacientes con hepatitis viral, aún faltan datos para indicar de forma segura esta alternativa.<sup>157,177-181</sup> En caso de recurrencia, el paciente debe evaluarse de nuevo con los criterios BCLC (Figura 1).<sup>177,178,182-190</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *La resección está indicada cuando existe un tumor solitario y una función hepática conservada, teniendo en cuenta el tamaño del tumor, presencia de lesiones satélites y compromiso vascular (Clase 2a, Nivel B).*
2. *Los pacientes con varices esofágicas, tratamiento con diuréticos para control de ascitis y altos niveles de bilirrubina no deben someterse a resección (Clase 2a, Nivel B).*
3. *Se pretende que los márgenes de resección sean >2 cm, excepto en pacientes con cirrosis y disminución del parénquima de reserva (Clase 3, Nivel B).*

## ABLACIÓN

Cuando la resección o el trasplante no son opciones apropiadas, los pacientes con CHC confinado al hígado pueden optar por terapias locorregionales. La destrucción de las células tumorales puede lograrse a través de la inyección de sustancias químicas (p. ej., etanol, ácido acético, solución salina hirviendo) o mediante cambios en la temperatura local (p. ej., radiofrecuencia, microondas, láser, crioterapia). En la actualidad, la ablación por radiofrecuencia (ARF) es la primera opción para ablación local, pero la inyección de etanol se mantiene como una herramienta importante. Aunque las terapias locorregionales no resectivas no curan la enfermedad, producen la destrucción del tumor con preservación del parénquima hepático indemne y pueden servir como una etapa intermedia hacia un tratamiento más definitivo, como el trasplante de hígado, o como tratamiento de rescate en la recurrencia posresección.

### Inyección percutánea de etanol

La inyección percutánea de etanol (IPE) es una técnica bien establecida para el tratamiento de CHC de tipo nodular. La IPE alcanza necrosis completa en 90% de los tumores < 2 cm, 70% en los de 2-3 cm y 50% en tumores de 3 a 5 cm.<sup>191,192</sup> En los pacientes con cirrosis Child-Pugh A y tumores en etapa temprana, el tratamiento con IPE ha mostrado tasas de supervivencia a 5 años de 47-53%.<sup>193,194</sup> La principal limitación de la IPE es la alta tasa de recurrencia local, que puede llegar a 43% en las lesiones >3 cm.<sup>195</sup> Se especula que los tabiques fibróticos intratumorales o la cápsula del tumor podrían bloquear la difusión de etanol y socavar su capacidad curativa (en particular, en tumores > 2 cm). Otra técnica de ablación

química es la inyección percutánea de ácido acético (IPA), pero no ha mostrado ventajas sustanciales respecto de la IPE.<sup>196</sup> La eficacia de la ablación percutánea debe evaluarse por tomografía computarizada dinámica un mes después del tratamiento.<sup>191</sup>

### Ablación por radiofrecuencia

La ARF es superior a la IPE en pacientes en estadio temprano de CHC, en particular en aquellos con enfermedad hepática compensada (Child-Pugh A).<sup>197</sup> Cuando se utiliza como terapéutica de primera línea en pacientes con CHC resecable de acuerdo con los criterios de la BCLC, la ARF puede producir una supervivencia de 76% a 5 años, comparable con las tasas de supervivencia que se obtienen por resección quirúrgica.<sup>192,198</sup> Dos ensayos aleatorizados demostraron que la ARF es tan eficaz como la resección quirúrgica en términos de supervivencia global o de supervivencia libre de recurrencia, pero con la ventaja adicional de ser menos invasiva y generar menos complicaciones.<sup>199,200</sup> Por lo tanto, la ARF pudiera representar una opción viable a la resección quirúrgica en pacientes en etapas muy tempranas; pese a ello, la evidencia científica aún es insuficiente para recomendarla.

La ARF tiene varias limitaciones y ha mostrado resultados subóptimos en pacientes con tumores > 3 cm o de localización perivascular.<sup>201</sup> Se comprueba necrosis tumoral completa en menos de 50% de los tumores > 3 cm debido a la pérdida de calor por el enfriamiento mediado por la perfusión tisular dentro de la zona de ablación.<sup>201</sup> Para superar estas limitaciones, se hallan en estudio nuevos refinamientos a los métodos de ablación, entre otros la ablación por láser, microondas, crioablación, terapia activada por la luz y electroporación irreversible.

## RECOMENDACIONES

1. *El estándar de tratamiento en pacientes con tumores BCLC 0-A que no son candidatos a cirugía es la ablación por radiofrecuencia o la inyección percutánea de etanol. Otros tratamientos ablativos, como microondas o crioablación, están aún en investigación (Clase 2a, Nivel B).*
2. *La ablación por radiofrecuencia se recomienda en tumores < 5 cm. La inyección percutánea de etanol se recomienda en los casos en que la ablación por radiofrecuencia no es factible desde el punto de vista técnico (alrededor de 10-15%) (Clase 1, Nivel A).*
3. *En tumores < 2 cm, BCLC 0, ambas técnicas consiguen respuestas completas en más de 90% de los casos, con buen resultado a largo plazo. Aún no existe evidencia suficiente para considerar a la ablación por radiofrecuencia como una alternativa competitiva de la resección en estos casos (Clase 1, Nivel C).*

## QUIMIOEMBOLIZACIÓN

Los tratamientos curativos para el CHC pueden ofrecerse a 30% de los pacientes. La quimioembolización es una alternativa para muchos pacientes, en especial para aquéllos que no son candidatos a resección, trasplante de hígado o ablación percutánea.

La quimioembolización transarterial (QETA) es la administración directa de un agente terapéutico en el tumor seguido de un agente embolizante. En general, la embolización arterial incrementa la tasa de supervivencia a dos años a 41%, comparado con 27% en los pacientes control. Sin embargo, la embolización simple no incrementa por fuerza la supervivencia y requiere la adición de un agente quimioterapéutico. Los pacientes que reciben cisplatino o doxorubicina y embolización arterial tienen 58% más sobrevivida a los dos años si se los compara con quienes sólo reciben un esquema conservador (OR = 0.42; IC al 95%, 0.20-0.88), un beneficio que no se comprueba si sólo se utiliza la embolización simple (OR = 0.59; IC al 95%, 0.29-1.20).<sup>202</sup> Hay algunos predictores importantes relacionados con una mejor supervivencia general mediante la quimioembolización como es el estadio BCLC (A y B contra C, HR = 3.58), clasificación de Child-Pugh (A contra B, HR = 2.34), tamaño tumoral (<4 cm contra ≥ 4 cm, HR = 2.58) y distribución del tumor (unilobular contra bilobular, HR = 2.11).<sup>203</sup> Aún se requiere mayor investigación, en concreto sobre los beneficios de la embolización en pacientes con invasión de la vena porta.<sup>204</sup>

### Microesferas y cuentas liberadoras en quimioembolización

La embolización con microesferas es una alternativa promisorias a la quimioembolización estándar. Los pacientes tratados con microesferas logran una mejor supervivencia general (HR 0.73; IC al 95%,

0.60-0.88) y un mayor tiempo hasta la progresión (HR 0.61; IC al 95%, 0.41-0.89) que los pacientes que reciben quimioembolización estándar. Datos limitados sugieren que los pacientes tratados con microesferas de vidrio 32P tienen mayores beneficios que los tratados con microesferas de itrio 90.<sup>205</sup> De manera similar, la quimioembolización transarterial con cuentas liberadoras de doxorubicina muestra mejores tasas de supervivencia a los 2 y 3 años que la quimioembolización estándar (2 años, OR = 0.64; IC al 95%, 0.46-0.89; 3 años, OR = 0.61; IC al 95%, 0.47-0.80).<sup>206</sup>

### Quimioembolización arterial transcatéter preoperatoria

La quimioembolización arterial transcatéter preoperatoria se considera una alternativa para prevenir la recurrencia después de la hepatectomía. No obstante, un estudio de cohorte<sup>207</sup> y un metaanálisis de estudios no aleatorizados no constataron beneficios en la supervivencia global (OR = 0.85; IC al 95%, 0.59-1.22) ni en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (OR = 1.19; IC al 95%, 0.93-1.53) mediante esta estrategia.<sup>208</sup>

### Terapia combinada

La terapia combinada busca producir mayores beneficios a través de la combinación de la terapia ablativa, como la ablación por radiofrecuencia, y la quimioembolización estándar. Un metaanálisis reciente encontró que la terapia combinada producía mejor supervivencia global y en los años uno a cinco que la monoterapia. Pese a ello, al compararla con la QETA la terapia combinada mejoró la sobrevivida a los uno, tres y cinco años, pero no mostró ventajas en la supervivencia global y a los dos años.<sup>209</sup> Se requieren más estudios para evaluar las posibles ventajas de la terapia combinada sobre la quimioembolización estándar.

## RECOMENDACIONES

1. La quimioembolización se debe considerar en los pacientes con BCLC estadio B, sin invasión portal (**Clase 1, Nivel A**).
2. El uso de cuentas liberadoras de doxorubicina o microesferas de itrio 90 muestra ventajas sobre la quimioembolización estándar. Sin embargo, el costo de estas alternativas requiere más investigación (**Clase 1, Nivel A**).
3. La quimioembolización arterial transcatéter preoperatoria no debe considerarse un tratamiento estándar (**Clase 1, Nivel A**).

## TERAPIAS SISTÉMICAS

El CHC diagnosticado en una etapa avanzada o con progresión después de una terapia locoregional encierra un mal pronóstico debido al tumor y a la enfermedad hepática subyacente.<sup>210,211</sup> El tratamiento sistémico es una opción en estos casos, aunque a la fecha sólo el sorafenib ha mostrado resultados positivos en ensayos clínicos aleatorizados.<sup>212,213</sup>

### Sorafenib

El sorafenib es una pequeña molécula que inhibe la proliferación de células y la angiogénesis del tumor, al tiempo que aumenta la tasa de apoptosis. Actúa mediante la inhibición de las cinasas de serina-treonina Raf-1 y Raf-B y bloquea a los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular 1, 2, y 3, así como al receptor  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Los datos de la eficacia de sorafenib provienen del estudio SHARP (*Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*) y de los ensayos clínicos aleatorizados de la región Asia-Pacífico, que incluyeron a pacientes con función hepática preservada (Child Pugh A) y CHC BCLC-C.<sup>212,213</sup> En el estudio SHARP, los pacientes recibieron 400 mg de sorafenib o placebo dos veces al día, y la mediana de supervivencia global para sorafenib fue de 10.7 meses comparado con 7.9 meses en el grupo placebo. El sorafenib también fue superior al placebo en el tiempo de progresión radiológica (5.5 contra 2.8 meses).<sup>212</sup> En la región Asia-Pacífico, la hepatitis B fue la principal causa de CHC y la enfermedad se encontraba más avanzada (ECOG 1-2 o cáncer metastásico); la mediana de supervivencia global para sorafenib fue de 6.5 meses contra 4.2 meses en el grupo placebo.<sup>213</sup> Los acontecimientos adversos grado 3 más comunes relacionados con el fármaco fueron diarrea (8-9%) y reacción cutánea mano-pie (8-16%). La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en 15% de los pacientes con sorafenib y en 7% de los pacientes con placebo. El tratamiento con sorafenib debe mantenerse hasta que se observe progresión clínica. El sorafenib fue suspendido cuando disminuía el estado funcional, había progresión de la disfunción del hígado o se observaba otro indicador de progresión clínica.<sup>212</sup>

La evidencia para el uso de sorafenib en pacientes Child-Pugh B es escasa, ya que más de 95% de los pacientes en el SHARP y los ensayos Asia-Pacífico fueron clasificados como Child-Pugh A.<sup>212,213</sup> Los estudios de cohorte que han analizado pacientes Child-

Pugh B muestran patrones de efectos adversos similares a los observados en pacientes Child-Pugh A; sin embargo, los pacientes Child-Pugh B experimentaron una interrupción del tratamiento más frecuente en comparación con Child-Pugh A (38 frente a 24%) y también de acontecimientos adversos graves (15 frente a 8%).<sup>214-217</sup> En general, la evidencia sugiere que sorafenib podría ser una opción segura para los pacientes Child-Pugh B;<sup>214-217</sup> pese a ello, a la fecha no hay datos suficientes para recomendar su uso.

La resistencia del CHC al sorafenib es una preocupación importante. El mecanismo exacto por el cual el sorafenib actúa sobre el CHC y las posibles vías para la resistencia son en gran parte desconocidas. Ningún otro agente ha demostrado ser eficaz para mejorar la supervivencia en un ensayo de fase III y no existe una alternativa de tratamiento para los pacientes con resistencia adquirida o intolerancia a sorafenib.<sup>212,218</sup> Varios agentes se encuentran en estos momentos en fase II y III de desarrollo, entre los cuales se pueden citar el tivantinib,<sup>219</sup> brivanib,<sup>220</sup> erlotinib y bevacizumab,<sup>221</sup> y everolimus.<sup>222</sup> Además, se encuentra en estudio la posibilidad de utilizar la terapia dirigida por medios moleculares en combinación con la quimioembolización arterial transcatheter en etapas tempranas de la enfermedad o como adyuvante después de intervenciones con potencial curativo.<sup>223-227</sup> Continúa en curso el estudio internacional STORM (sorafenib como adyuvante en el tratamiento para la prevención de la recurrencia del carcinoma hepatocelular), cuyo objetivo consiste en investigar el papel del sorafenib en la reducción de la recurrencia del tumor después de la terapia radical; hasta el momento no se han publicado resultados.

### Otras terapias sistémicas

La doxorrubicina sola o combinada es el agente quimioterapéutico más estudiado para el tratamiento del CHC. La doxorrubicina no ha logrado mejorar la supervivencia en pacientes con CHC avanzado. Un estudio multicéntrico fase III realizado en 445 pacientes con CHC investigó el uso de doxorrubicina o nolatrexed para mejorar la supervivencia, pero los resultados fueron tan decepcionantes que la utilización de nolatrexed ya no se recomienda.<sup>228</sup>

El uso de doxorrubicina en comparación con la combinación de cisplatino, interferón  $\alpha$ -2b, doxorrubicina y fluorouracilo (PIAF) fue investigado en un ensayo clínico aleatorizado con 188 pacientes.<sup>229</sup> No

se observó diferencia con significancia estadística en términos de supervivencia global pese a que las tasas de respuesta en el grupo PIAF mejoraron en comparación con el grupo de doxorrubicina (20.9 y 10.5%, respectivamente). El grupo PIAF, sin embargo, presentó una mayor tasa de mielotoxicidad.

Los interferones tienen efectos inmunomoduladores y antiproliferativos sobre las células tumorales y se han investigado en el CHC. En un estudio aleato-

rizado, se reportó que los interferones podrían ser superiores a la doxorrubicina en términos de supervivencia, respuesta del tumor y toxicidad en los pacientes con CHC.<sup>230</sup> No obstante, el tratamiento del CHC con interferón requiere más investigación. Se han encontrado receptores de estrógeno en tumores del CHC, por lo que se evaluó la posibilidad de emplear tamoxifeno. Los resultados de los ensayos clínicos con tamoxifeno fueron desalentadores.<sup>231-234</sup>

### RECOMENDACIONES

1. *Sorafenib es la terapéutica sistémica estándar para el CHC en pacientes con cirrosis Child-Pugh A y tumores avanzados (BCLC etapa C), o en tumores que progresan tras un tratamiento locorregional (Clase 1, Nivel A).*
2. *No existe un tratamiento alternativo para los pacientes con intolerancia o falla al sorafenib (Clase 2, Nivel B).*
3. *No se recomienda la utilización de otros tratamientos sistémicos (Clase 2a, Nivel A).*

## CUIDADOS PALIATIVOS

Los cuidados paliativos son el conjunto integral de procedimientos de atención que se ofrecen al paciente con enfermedad terminal bajo tres objetivos principales: controlar los síntomas relacionados con la enfermedad o el tratamiento, mejorar la calidad de vida y proporcionar apoyo psicosocial y espiritual al paciente y su familia.<sup>235</sup> La mayoría de los pacientes con CHC se diagnostica en estadios avanzados, lo que exige una estrategia multidisciplinaria.<sup>236</sup> Sin embargo, la evidencia científica es aún escasa respecto de cuál es el esquema más eficaz de cuidados paliativos en los pacientes con CHC.

### Dolor abdominal

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente en los pacientes con CHC debido al tamaño del tumor o a las lesiones metastásicas. La OMS recomienda el manejo del dolor con opioides; no obstante, esta recomendación no se basa en evidencia científica derivada de ensayos aleatorizados.<sup>237</sup> Información preliminar sugiere que los opioides podrían tener mayor biodisponibilidad en los pacientes con carcinoma hepatocelular (64.8%) o metástasis hepática (62.1%) que en los controles (16.8%).<sup>238</sup>

### Fatiga

Los pacientes con CHC manifiestan fatiga a menudo. La fatiga es un síntoma multifactorial que incluye dolor, estrés emocional, trastornos del sueño, anemia, deficiencias nutricionales, pérdida de la condición física y comorbilidades.<sup>239</sup> Las intervenciones farmacológicas pretenden reducir los factores vinculados a la fatiga, como, por ejemplo, el uso de eritropoyetina en pacientes con anemia inducida por la quimioterapia, la administración de antidepresivos si se sospecha que la depresión es la causa de la fatiga, o de psicoestimulantes si se requiere incrementar el nivel de energía.

### Pérdida de peso

La pérdida de peso afecta de 54 a 80% de los pacientes con CHC, en primer lugar por la aparición del síndrome de anorexia-caquexia. Aunque el diagnóstico de anorexia-caquexia se basa en la pérdida de peso y la anorexia, otros parámetros como hipoalbuminemia, fatiga, náusea crónica, disminución de la ingesta calórica o reducción de la masa grasa y muscular son también indicadores importantes del

síndrome. La administración de megestrol (320 mg/día) mejora la pérdida de apetito, la náusea y el vómito, y con ello incrementa la calidad de vida de los pacientes con el síndrome de anorexia-caquexia.<sup>240-242</sup>

### Ictericia

La ictericia es un signo importante en los pacientes con CHC, tengan o no obstrucción biliar. En los pacientes con CHC e ictericia no obstructiva es importante valorar las causas tratables y reversibles de la ictericia, como la reactivación de una hepatitis viral, la inducida por los fármacos o la hepatitis alcohólica. En pacientes con CHC e ictericia obstructiva, es importante estabilizar primero al paciente, drenar la obstrucción de la vía biliar y controlar el sangrado del tumor para entonces valorar su resección. Según el grado de obstrucción biliar y la condición general del paciente, estos dos pasos pueden llevarse a cabo en una o dos fases.<sup>242</sup> En pacientes con ictericia grave, la obstrucción biliar debe resolverse mediante colangiopancreatectomía retrógrada endoscópica (CPRE) con colocación de una endoférula (*stent*) biliar, o a través de drenaje percutáneo transhepático. El drenaje percutáneo es el mejor método para resolver la obstrucción biliar porque el tumor puede ser friable y diseminar pequeños fragmentos hacia el conducto biliar, al que acaba por obstruir. En presencia de hemobilia, es importante no confundir los tumores intrabiliares con coágulos de sangre. Tras tratar la hemobilia, se debe repetir la CPRE para poder delinear la extensión del tumor. En presencia de hemobilia profusa, se recomienda la embolización mediante angiografía selectiva hepática. En pacientes con CHC e ictericia, el drenaje paliativo está indicado para mejorar la calidad de vida.<sup>243</sup>

### Prurito

La comezón secundaria a colestasis puede manejarse con colestiramina para disminuir la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Otras medidas generales de cuidado incluyen la aplicación de emolientes para mantener la piel hidratada y disminuir la comezón, así como el uso de jabones sin perfume para disminuir la irritación de la piel y aliviar los síntomas.<sup>244</sup>

### Sangrado varicoso

Los pacientes con sangrado varicoso agudo y CHC no reseccable experimentan tasas elevadas de

sangrado y mortalidad.<sup>245,246</sup> La ligadura varicosa endoscópica es muy efectiva para controlar el sangrado y supera a la escleroterapia.<sup>247,248</sup> La trombosis de la vena porta y la presencia de tumores en ambos lóbulos son factores que condicionan la recurrencia del sangrado.<sup>249</sup> El uso de la derivación portosistémica transyugular intrahepática es una medida paliativa para el control del sangrado varicoso y la ascitis.<sup>250</sup>

### Radioterapia

En los tumores del hígado está indicado el uso de la radioterapia paliativa en caso de dolor abdominal, reducción de síntomas causados por el efecto de masa, dolor de huesos por metástasis óseas, metástasis suprarrenal, así como metástasis a ganglios linfáticos, sistema nervioso central o tejidos blandos.<sup>251</sup> La resección quirúrgica es un tratamiento efectivo para pacientes con lesiones metastásicas pequeñas o únicas. Otras opciones son

ablación por radiofrecuencia, ultrasonido de alta intensidad, crioablación y ablación del tumor con etanol; todos estos métodos han mostrado limitaciones para tratar lesiones metastásicas múltiples. La radiación estereotáctica es un método nuevo que concentra una dosis alta de radiación de manera directa a un objetivo terapéutico. Tras la radiación estereotáctica, la calidad de vida mejora de forma moderada y se mantiene estable; sin embargo, algunos factores como depresión, niveles de albúmina y gravedad de síntomas como la fatiga, pérdida del apetito, náusea y dolor siguen presentes.<sup>252</sup>

### Apoyo psicosocial y espiritual

El apoyo psicosocial y espiritual debe ser proporcionado por un equipo multidisciplinario de médicos, enfermeras, farmacéuticos, trabajadores sociales y consejeros espirituales para ayudar a los pacientes y sus familias.<sup>253</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *Todos los pacientes con CHC avanzado sin opciones terapéuticas alternativas deben recibir cuidados paliativos (Clase 1, Nivel C).*
2. *En primer lugar, los síntomas deben tratarse con las alternativas menos invasivas. Sin embargo, los procedimientos endoscópicos y la radioterapia pueden ser apropiados en algunos casos (Clase 1, Nivel C).*
3. *Se requiere mayor investigación en este grupo de pacientes (Clase 1, Nivel C).*

## CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL HÍGADO SIN CIRROSIS

En la población general, de 15 a 20% de los carcinomas hepatocelulares ocurren en el hígado no cirrótico,<sup>254</sup> aunque estas cifras pueden variar de 7 a 54% entre áreas geográficas y de acuerdo con la etiología de la enfermedad hepática.<sup>255-260</sup> El carcinoma hepatocelular no cirrótico (CHC-NC) puede afectar a pacientes sin evidencia de enfermedad hepática o con inflamación, fibrosis, o enfermedad degenerativa del hígado (hepatitis viral crónica, hemocromatosis, esteatosis no alcohólica). Menos de 10% de los casos de CHC se produce sin evidencia de enfermedad del hígado; estos casos suelen guardar una relación frecuente con agentes genotóxicos como las aflatoxinas, aunque una fracción incierta surge a través de la transformación de adenomas hepáticos.<sup>255,261</sup> El CHC no cirrótico sigue una distribución bimodal con respecto a la edad, y así presenta un primer pico de incidencia en la segunda década de la vida (sin diferencias en la distribución por sexo, con la variante fibrolamelar como la más común) y un segundo pico alrededor de la sexta década de la vida.<sup>255,262</sup>

### Vigilancia

Las personas con antecedentes familiares de CHC tienen de dos a tres veces mayor riesgo de desarrollar CHC y deben ser incluidos en un programa de vigilancia con prescendencia de su estado hepático.<sup>263</sup> Los pacientes con infección por VHB y antecedentes familiares de CHC están en alto riesgo de desarrollar CHC debido a un efecto sinérgico.<sup>264</sup> El CHC relacionado con la hepatitis C puede encontrarse en un hígado sin cirrosis.<sup>265</sup> En el ensayo clínico HALT-C, la incidencia acumulada a 5 años de CHC en los pacientes con cirrosis fue de 7.0%, frente a 4.1% de las personas con fibrosis en puente.<sup>266</sup> Además, de 720 casos de CHC en hígados sin cirrosis,

casi 30% estuvo relacionado con la infección por el VHC.<sup>255</sup> Si se toma en cuenta que la transición de fibrosis avanzada a cirrosis no puede definirse de manera precisa, las guías EASL-EORT recomiendan la vigilancia de los pacientes con fibrosis en puente,<sup>271</sup> aunque su costo-efectividad aún no ha sido establecido.<sup>267</sup>

La evidencia sobre la relación entre el CHC-NC y la EHNA, la enfermedad autoinmunitaria del hígado, la hemocromatosis genética y la deficiencia de antitripsina  $\alpha$ -1 todavía es limitada.<sup>267</sup> Los informes de CHC-NC en la EHNA se han incrementado en los últimos años.<sup>268,269</sup> La prevención de la obesidad y la diabetes representan la mejor estrategia a largo plazo para evitar el CHC relacionado con la EHNA,<sup>270</sup> aunque aún no existe evidencia sólida sobre la eficacia de estas intervenciones para prevenir el CHC.

### Tratamiento

Hay dos líneas terapéuticas a seguir en pacientes con el CHC-NC. La primera es la resección hepática, con una tasa de supervivencia general de 25 a 81% y una tasa de recurrencia del tumor de 30 a 73%.<sup>271</sup> La segunda es el trasplante de hígado, que puede implementarse como tratamiento primario o como tratamiento de rescate tras la recurrencia del tumor después de la resección.<sup>272</sup> Sólo los pacientes sin invasión macrovascular ni afectación ganglionar deben someterse a un trasplante de hígado. En el caso del trasplante primario, las tasas de supervivencia global y libre de la enfermedad en el primer año y a los cinco años son de 84 y 49%, y para el trasplante de rescate de 76 y 43%, respectivamente.<sup>273</sup> Una revisión sistemática del año 1999 sugirió que el CHC fibrolamelar tiene mejor pronóstico bajo trasplante ortotópico de hígado (40% de tasa de supervivencia a cinco años) que el CHC no fibrolamelar (supervivencia a los 5 años de 11.2%) en pacientes sin enfermedad hepática subyacente.<sup>274</sup>

## RECOMENDACIONES

1. La vigilancia del CHC en pacientes sin cirrosis está indicada cada seis a 12 meses y se la debe practicar mediante ultrasonografía en:
  - Pacientes con historia familiar de CHC (**Clase 2, Nivel B**).
  - Pacientes con VHB y hepatitis activa (**Clase 2, Nivel B**).
  - Pacientes con VHC y fibrosis en puente por biopsia hepática (**Clase 2b, Nivel B**).
2. La cirugía con resección lobular es la primera línea de tratamiento para el CHC en el hígado sin cirrosis ni fibrosis (**Clase 1, Nivel B**).
3. En los pacientes que no son candidatos a resección, el trasplante de hígado puede ofrecerse a aquéllos con CHC fibrolamelar (**Clase 1, Nivel B**). El trasplante en pacientes con CHC no fibrolamelar está indicado sólo si no hay invasión macrovascular ni afectación ganglionar (**Clase 2b, Nivel B**).

## CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PEDIATRÍA

Los tumores hepáticos primarios en la infancia son raros, puesto que afectan a cinco de cada 10 millones de niños menores de 19 años. De forma típica, el CHC se diagnostica en niños mayores de 10 años (75%). El CHC fibrolamelar se diagnostica a edades más avanzadas y se trata mediante cirugía con mayor frecuencia que el CHC no fibrolamelar.<sup>275</sup> A pesar de los importantes avances en el tratamiento quirúrgico, menos de 30% de los niños afectados por CHC se cura. Los resultados obtenidos a través de la resección con hepatectomía parcial siguen siendo desalentadores debido a la alta tasa de recurrencia. Los pacientes con CHC no resecable siguen sin experimentar un beneficio claro de la quimioterapia, por lo cual mantienen su muy mal pronóstico.

### Tratamiento

#### *Trasplante y resección de hígado*

La resección completa del tumor es la piedra angular del tratamiento del CHC, pero este objetivo sólo se alcanza en 25% de los niños. Los pacientes sometidos a resección experimentan un aumento significativo en la supervivencia a cinco, 10 y 20 años en comparación con los niños que no se someten a resección,<sup>275</sup> aunque estos resultados distan de ser tan positivos como los que se observan con el trasplante ortotópico (53.4% de supervivencia a cinco años con resección contra 85.3% con trasplante).<sup>276</sup> El papel de la linfadenectomía aún no es claro, pero podría mejorar el pronóstico de los pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico.<sup>277</sup>

No existe un consenso sobre cuáles criterios se deben utilizar en niños con CHC para trasplante de hígado. Los criterios de Milán son muy utilizados, pese a que se diseñaron para adultos. Sin embargo, existe evidencia limitada y no aleatoria sugestiva de que los niños podrían trasplantarse sin tomar en cuenta los criterios de Milán sin diferencias detectables en la supervivencia.<sup>278,279</sup>

### Quimioterapia

Aunque en forma parcial, la quimioterapia ha demostrado ser útil en el CHC. En el estudio SIOPEL-1,

el cual empleó una combinación de cisplatino y doxorubicina (PLADO) en la quimioterapia preoperatoria, la supervivencia global a los cinco años fue de 28% y la supervivencia libre de acontecimientos fue de 17%. En el estudio SIOPEL-2, 21 pacientes fueron tratados con ciclos alternos de cisplatino y carboplatino/doxorubicina (SUPERPLADO); 18% de los pacientes tenía metástasis, 35% tenía extensión extrahepática/invasión vascular, y 53% CHC multifocal. La supervivencia global a los 3 años fue de 28%.<sup>280,281</sup> En América del Norte, un ensayo clínico comparó cisplatino/doxorubicina contra vincristina/cisplatino/5-fluorouracilo sin encontrar diferencias con significancia estadística en la supervivencia.<sup>282,283</sup> Nuevos fármacos, como aflibercept, se encuentran en ensayos clínicos de fase I y representan posibles vías para tratamientos futuros.<sup>284</sup>

### *Sorafenib*

El sorafenib es una opción prometedora para el tratamiento del CHC en niños. El impacto de sorafenib en la supervivencia de pacientes adultos con CHC avanzado ha sido probado en ensayos clínicos y metaanálisis, y los resultados obtenidos condujeron a su aprobación como tratamiento sistémico de primera línea.<sup>282,283,285-290</sup> En niños, la evidencia es aún escasa. En un análisis retrospectivo, 12 pacientes con CHC recibieron tratamiento de quimioterapia (PLADO) y sorafenib; seis se encontraban en remisión completa tras 20 meses de seguimiento, cuatro mantenían el esquema PLADO/sorafenib/resección quirúrgica y dos fueron trasplantados tras la recurrencia. Cuatro de siete pacientes con tumor no resecable tuvieron una respuesta parcial a PLADO/sorafenib, dos se estabilizaron y uno progresó. Aunque prometedor, el uso exclusivo de sorafenib comparado con la terapéutica combinada de sorafenib/quimioterapia se debe evaluar en forma exhaustiva.<sup>289</sup>

### *Quimioembolización arterial*

La indicación de la quimioembolización arterial en niños es limitada. La indicación más importante es el tratamiento de tumores que permanecen irresecales después de la quimioterapia sistémica, con la intención de hacerlos resecables sin trasplante.<sup>291-293</sup>

## RECOMENDACIONES

1. *La resección quirúrgica es la mejor opción de tratamiento para el CHC en niños (**Clase 2, Nivel B**).*
2. *El trasplante hepático es una alternativa; sin embargo, la utilización de los criterios de Milán para la indicación de trasplante aún no es clara y los niños podrían beneficiarse incluso sin tomar en cuenta estos criterios (**Clase 2, Nivel B**).*
3. *La quimioterapia puede considerarse en pacientes en los que el tratamiento quirúrgico es inviable. Se requieren más estudios que evalúen esta posibilidad (**Clase 2, Nivel B**).*

## ABREVIATURAS

- **AASLD:** Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas.
- **AFP:** Alfa fetoproteína.
- **ARF:** Ablación por radiofrecuencia.
- **BCLC:** Hospital Clínic de Barcelona.
- **CBP:** Cirrosis biliar primaria.
- **CC:** Cirrosis criptogénica.
- **CHC-NC:** Carcinoma hepatocelular no cirrótico.
- **CHC:** Carcinoma hepatocelular.
- **CLIP:** Programa italiano de cáncer de hígado.
- **CPRE:** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- **CUPI:** Índice de pronóstico de la Universidad de China.
- **DM-2:** Diabetes mellitus tipo 2.
- **EASL:** Asociación Europea para el Estudio del Hígado.
- **ECH:** Enfermedades crónicas del hígado.
- **EHNA:** Esteatohepatitis no alcohólica.
- **GRETCH:** *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire*.
- **GPVH:** Gradiente de presión venosa hepática.
- **HGNA:** Hígado graso no alcohólico.
- **HH:** Hemocromatosis hereditaria.
- **IFN:** Interferón.
- **IPA:** Inyección percutánea de ácido acético.
- **IPE:** Inyección percutánea de etanol.
- **JIS:** Estadificación integrado de Japón.
- **LAM:** Lamivudina.
- **MNR:** Macronódulos regenerativos.
- **ND:** Nódulo displásico.
- **NDAG:** Nódulos displásicos de alto grado.
- **NDBG:** Nódulos displásicos de bajo grado.
- **PLADO:** Cisplatino y doxorubicina.
- **QETA:** Quimioembolización transarterial.
- **RM:** Resonancia magnética.
- **RVS:** Respuesta viral sostenida.
- **SHARP:** Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol.
- **TC:** Tomografía computarizada.
- **VHB:** Virus de la hepatitis B.
- **VHC:** Virus de la hepatitis C.

## REFERENCIAS

1. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16.
2. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(Suppl): S2-6.
3. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Vazquez-Elizondo G, et al. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol* 2008; 7: 226-9.
4. Fassio E, Diaz S, Santa C, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol* 2010; 9: 63-9.
5. Fassio E, Miguez C, Soria S, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39: 47-52.
6. Osorio FM, Lauer GM, Lima AS, et al. Epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in a referral center of Minas Gerais, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2013; 50: 97-100.
7. Motola-Kuba D, Zamora-Valdes D, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol* 2006; 5: 16-24.
8. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramirez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3: 30-3.
9. Marrero JA. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 243-9.
10. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
11. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 265-72.
12. Bailey MA, Brunt EM. Hepatocellular carcinoma: predisposing conditions and precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 641-62.
13. Kaplan DE, Reddy KR. Rising incidence of hepatocellular carcinoma: the role of hepatitis B and C; the impact on transplantation and outcomes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 683-714.
14. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009; 50: 1142-54.
15. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303-10.
16. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, et al. Close association between high serum alanine aminotransferase levels and multicentric hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 2002; 94: 1787-95.
17. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2462-7.
18. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 423-33.
19. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 657-63.
20. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9.
21. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1348-55.
22. Alter MJ. Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 2008; 48: 2-4.
23. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
24. Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and

- hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 265-71.
25. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010; 17: 287-92.
  26. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
  27. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98-107.
  28. 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 98-106.
  29. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1067-77.
  30. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174-81.
  31. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124-30.
  32. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 158: 329-37.
  33. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol* 2013; 58: 495-501.
  34. Akuta N, Suzuki F, Seko Y, et al. Efficacy and anticarcinogenic activity of ribavirin combination therapy for hepatitis C virus-related compensated cirrhosis. *Intervirology* 2013; 56: 37-45.
  35. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 230-6.
  36. Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1990-9.
  37. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis* 2011; 15: 223-43.
  38. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 606-11.
  39. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-71.
  40. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1342-59 e1342.
  41. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-78.
  42. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 881-91; quiz 892.
  43. Zhang H, Gao C, Fang L, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 78-87.
  44. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606-15.
  45. Tsan YT, Lee CH, Ho WC, et al. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1514-21.
  46. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144: 323-32.
  47. Chiu HF, Ho SC, Chen CC, Yang CY. Statin use and the risk of liver cancer: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 894-8.
  48. ElMBERG M, Hultcrantz R, Ekblom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003; 125: 1733-41.
  49. Allen KJ, Nisselle AE, Collins VR, et al. Asymptomatic individuals at genetic risk of haemochromatosis take appropriate steps to prevent disease related to iron overload. *Liver Int* 2008; 28: 363-9.
  50. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000; 31: 330-5.
  51. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 734-44.
  52. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2448-57; quiz 2458.
  53. Cucchetti A, Trevisani F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian liver cancer population. *J Hepatol* 2012; 56: 1089-96.
  54. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-206.
  55. Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness. *Ann Oncol* 2003; 14: 1463-7.
  56. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 513-23.
  57. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47.
  58. Choi JI, Kim PN, Jeong WK, et al. Establishing cutoff values for a quality assurance test using an ultrasound phantom in screening ultrasound examinations for

- hepatocellular carcinoma: an initial report of a nationwide survey in Korea. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1221-9.
59. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-feto-protein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S108-12.
  60. Witjes CD, van Aalten SM, Steyerberg EW, et al. Recently introduced biomarkers for screening of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2013; 7: 59-64.
  61. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
  62. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 1349-54.
  63. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820-32.
  64. Cabibbo G, Maida M, Genco C, et al. Causes of and prevention strategies for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012; 39: 374-83.
  65. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1159-64.
  66. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *J Hepatol* 2009; 50: 334-41.
  67. Yeh YP, Hu TH, Cho PY, et al. Evaluation of abdominal ultrasonography mass screening for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology* 2013 Aug 26. doi: 10.1002/hep.26703.
  68. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328-43.
  69. Vecchi C, Montosi G, Zhang K, et al. ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin. *Science* 2009; 325: 877-80.
  70. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-19.
  71. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44: 472-7.
  72. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
  73. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-56.
  74. Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *J Hepatol* 2011; 55: 183-91.
  75. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1122-32.
  76. Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S303-9.
  77. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74.
  78. Turati F, Edefonti V, Talamini R, et al. Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55: 1416-25.
  79. Chen CH, Huang GT, Lee HS, et al. Clinical impact of screening first-degree relatives of patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 236-9.
  80. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
  81. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
  82. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peg-interferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 840-9. e841.
  83. Della Corte C, Colombo M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012; 39: 384-98.
  84. Erte J, Dechêne A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Intern J Cancer* 2011; 128: 2436-43.
  85. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428-33.
  86. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1342-59 e1342.
  87. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104: 228-34.
  88. Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006; 60: 233-8.
  89. Polio J, Enriquez RE, Chow A, et al. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 220-4.
  90. Davila JA, El-Serag HB. Racial differences in survival of hepatocellular carcinoma in the United States: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 104-10; quiz 104-105.
  91. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-22.
  92. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752-63.
  93. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-64.
  94. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
  95. European Association for the Study of the L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
  96. Roncalli M, Park YN, Di Tommaso L. Histopathological classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42(Suppl. 3): S228-34.
  97. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 969-76.

98. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 17-25.
99. Rimola J, Forner A, Tremosini S, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma  $\leq$  2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol* 2012; 56: 1317-23.
100. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
101. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 638-44.
102. Forner A, Vilana R, Ayuso C, 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.
103. Xu HX, Lu MD, Liu LN, et al. Discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions in cirrhotic liver using contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2012; 85: 1376-84.
104. Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: the demise of a brilliant star. *Gastroenterology* 2009; 137: 26-9.
105. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001; 34: 603-5.
106. Hu B, Tian X, Sun J, Meng X. Evaluation of individual and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 23559-80.
107. Serste T, Barrau V, Ozenne V, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2012; 55: 800-6.
108. Colecchia A, Scaiola E, Montrone L, et al. Pre-operative liver biopsy in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma represents a safe and accurate diagnostic tool for tumour grading assessment. *J Hepatol* 2011; 54: 300-5.
109. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 272-87.
110. Silva MA, Hegab B, Hyde C, et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1592-6.
111. Tremosini S, Forner A, Boix L, 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.
112. Llovet JM. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7: 431-41.
113. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-28.
114. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
115. Greene FL. The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. *Bull Am Coll Surg* 2002; 87: 13-15.
116. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
117. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
118. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
119. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31: 133-41.
120. Leung TW, Tang AM, Zee B, 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: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94: 1760-9.
121. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1527-36.
122. 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.
123. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005; 54: 419-25.
124. Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Cancer of the Liver Italian Program. *Hepatology* 2001; 34: 529-34.
125. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-16.
126. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89: 2266-73.
127. Kondo K, Chijiwa K, Nagano M, et al. Comparison of seven prognostic staging systems in patients who undergo hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1534-8.
128. Taefi A, Abrishami A, Nasser-Moghaddam S, et al. Surgical resection versus liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD006935.
129. Fan ST. Hepatocellular carcinoma —resection or transplant? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 732-7.
130. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: e11-22.
131. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
132. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
133. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011; 17(Suppl. 2): S44-57.

134. Llovet JM, Bruix J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
135. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
136. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8: 851-8.
137. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
138. Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006; 12: 1260-7.
139. Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, et al. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg* 2011; 98: 1201-8.
140. Yang SH, Suh KS, Lee HW, et al. A revised scoring system utilizing serum alpha-fetoprotein levels to expand candidates for living donor transplantation in hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2007; 141: 598-609.
141. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819-27.
142. Merani S, Majno P, Kneteman NM, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011; 55: 814-19.
143. Lai Q, Avolio AW, Manzia TM, et al. Role of alpha-fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation: must we reconsider it? *Int J Biol Markers* 2011; 26: 153-9.
144. Xu X, Ke QH, Shao ZX, et al. The value of serum alpha-fetoprotein in predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 385-8.
145. Jang JW, You CR, Kim CW, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 415-23.
146. Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009; 49: 832-8.
147. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010; 16: 262-78.
148. Belghiti J, Panis Y, Farges O, et al. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214: 114-17.
149. Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005; 92: 198-202.
150. Llovet JM, Bruix C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
151. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg* 1999; 134: 984-92.
152. Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S. One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *Br J Surg* 1996; 83: 1526-9.
153. Ikai I, Arai S, Okazaki M, et al. Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676-91.
154. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl. 1): S20-37.
155. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 850-5.
156. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002; 236: 602-11.
157. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 1543-54.
158. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16.
159. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-9.
160. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 802-7.
161. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center. *Ann Surg* 1999; 229: 790-9; discussion 799-800.
162. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001; 234: 71-8.
163. Yamamoto M, Takasaki K, Ohtsubo T, et al. Effectiveness of systematized hepatectomy with Glisson's pedicle transection at the hepatic hilus for small nodular hepatocellular carcinoma: retrospective analysis. *Surgery* 2001; 130: 443-8.
164. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, et al. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003; 26: 142-7.
165. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. *Ann Surg* 2000; 231: 544-51.
166. Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, et al. Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 1032-8.
167. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 252-9.
168. Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, et al. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 328-32.
169. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1527-36.

170. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994; 106: 1618-24.
171. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, et al. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology* 1991; 14: 802-5.
172. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, et al. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995; 108: 768-75.
173. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229: 216-22.
174. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238: 703-10.
175. Nagasue N, Uchida M, Makino Y, et al. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 488-94.
176. Morimoto O, Nagano H, Sakon M, et al. Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas. *J Hepatol* 2003; 39: 215-21.
177. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010; 17: 287-92.
178. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 206-11.
179. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 2002; 89: 418-22.
180. Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, et al. Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 975-81.
181. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 2000; 32: 228-32.
182. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002; 3: 593-603.
183. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
184. Shen YC, Hsu C, Chen LT, et al. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010; 52: 889-94.
185. Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, et al. Meta-analysis: retreatment of genotype I hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 969-83.
186. Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 797-801.
187. Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003; 38: 1237-41.
188. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1561-7.
189. Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 532-40.
190. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001199.
191. Sato S, Shiratori Y, Imamura M, et al. Power Doppler signals after percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma predict local recurrence of tumors: a prospective study using 199 consecutive patients. *J Hepatol* 2001; 35: 225-34.
192. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2012; 262: 43-58.
193. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 western patients. *Cancer* 1995; 76: 1737-46.
194. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.
195. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000; 32: 269-78.
196. Huo TI, Huang YH, Wu JC, et al. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 770-8.
197. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453-9.
198. N'kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 1475-83.
199. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-9.
200. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8.
201. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005; 234: 954-60.
202. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: che-

- moembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
203. Chen BB, Shih IL, Wu CH, et al. Comparison of characteristics and transarterial chemoembolization outcomes in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and different viral etiologies. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 371-8.
  204. Chern MC, Chuang VP, Liang CT, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: safety, efficacy, and prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 32-40.
  205. Xie F, Zang J, Guo X, et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 455-62.
  206. Huang K, Zhou Q, Wang R, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of HCC: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol J* 2013 Nov 13. doi: 10.1111/jgh.12439.
  207. Shi HY, Wang SN, Wang SC, et al. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: a nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors. *J Surg Oncol* 2014; 109: 487-93.
  208. Zhou Y, Zhang X, Wu L, et al. Meta-analysis: preoperative transcatheter arterial chemoembolization does not improve prognosis of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 51.
  209. Gu L, Liu H, Fan L, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 199-210.
  210. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
  211. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
  212. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
  213. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.
  214. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1193-201.
  215. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1285-90.
  216. Ozenne V, Paradis V, Pernet S, et al. Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1106-10.
  217. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 406-11.
  218. Villanueva A, Llovet JM. Second-line therapies in hepatocellular carcinoma: emergence of resistance to sorafenib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1824-6.
  219. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63.
  220. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-16.
  221. Yau T, Wong H, Chan P, et al. Phase II study of bevacizumab and erlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with sorafenib-refractory disease. *Invest New Drugs* 2012; 30: 2384-90.
  222. Finn RS, Poon RT, Yau T, et al. Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1271-7.
  223. Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010; 15: 1198-204.
  224. Chung YH, Han G, Yoon JH, et al. Interim analysis of START: Study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial. *Int J Cancer* 2013; 132: 2448-58.
  225. Wang SN, Chuang SC, Lee KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: a pilot study. *Hepatol Res* 2013 May 14. doi: 10.1111/hepr.12159.
  226. Qu XD, Chen CS, Wang JH, et al. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 263.
  227. Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 773-80.
  228. Gish RG, Porta C, Lazar L, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nola-trexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3069-75.
  229. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1532-8.
  230. Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993; 17: 389-94.
  231. Garcia-Leiva J, Gamboa-Dominguez A, Ceron-Lizarraga T, et al. Response of negative estrogen-receptor hepatocellular carcinoma to tamoxifen, and survival of non-resectable patients. *Ann Hepatol* 2006; 5: 263-7.
  232. Nowak AK, Stockler MR, Chow PK, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Cancer* 2005; 103: 1408-14.
  233. Nowak A, Findlay M, Culjak G, Stockler M. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001024.
  234. Wang Z, Wu XL, Zeng WZ, et al. Meta-analysis of the efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 691-4.
  235. McEvoy LK, Cope DG, Oncology Nursing Society. Caring for the older adult with cancer in the ambulatory setting. Pittsburgh, Pa.: Oncology Nursing Society 2012.

236. El-Serag HB, Siegel AB, Davila JA, Shaib YH, Cayton-Woody M, McBride R, et al. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: a population-based study. *J Hepatol* 2006; 44(1): 158-66.
237. Ahmedzai S. The rational use of opioid analgesics for cancer pain with a critique of the WHO 3-step ladder. In: Cancer pain management: advancing towards optimal symptom management. London: Henry Stewart Talks 2009; 1 streaming video file (58 min.).
238. Kotb HI, El-Kady SA, Emara SE, Fouad EA, El-Kabsh MY. Pharmacokinetics of controlled release morphine (MST) in patients with liver carcinoma. *Br J Anaesth* 2005; 94(1): 95-9.
239. Huang TW, Lin CC. The mediating effects of depression on sleep disturbance and fatigue: symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Nurs* 2009; 32(5): 398-403.
240. Chow PK, Machin D, Chen Y, Zhang X, Win KM, Hoang HH, et al. Randomised double-blind trial of megestrol acetate vs placebo in treatment-naive advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105(7): 945-52.
241. Cappa FM, Cantarini MC, Magini G, Zambruni A, Bendini C, Santi V, et al. Effects of the combined treatment with thalidomide, megestrol and interleukine-2 in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study. *Dig Liver Dis* 2005; 37(4): 254-9.
242. Sohara N, Takagi H, Abe T, Hashimoto Y, Kojima A, Takahashi H, et al. Nausea and vomiting induced by arterial chemo-embolization in patients with hepatocellular carcinoma and the antiemetic effect of ondansetron hydrochloride. *Support Care Cancer* 1999; 7(2): 84-8.
243. Martin JA, Slivka A, Rabinovitz M, Carr BI, Wilson J, Silverman WB. ERCP and stent therapy for progressive jaundice in hepatocellular carcinoma: which patients benefit, which patients don't? *Dig Dis Sci* 1999; 44(7): 1298-302.
244. Haas M, Moore-Higgs GJ, Oncology Nursing Society. Principles of skin care and the oncology patient. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2010.
245. Orloff MJ, Isenberg JI, Wheeler HO, Haynes KS, Jinich-Brook H, Rapier R, et al. A randomized controlled trial of emergency treatment of bleeding esophageal varices in cirrhosis for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2012; 203(2): 182-90.
246. Lang BH, Poon RT, Fan ST, Wong J. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma presenting with variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(11): 2158-65.
247. Lo GH, Lai KH, Chang CF, Shen MT, Jeng JS, Huang RL, et al. Endoscopic injection sclerotherapy vs. endoscopic variceal ligation in arresting acute variceal bleeding for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994; 21(6): 1048-52.
248. Iwakiri R, Koyama T, Hirano M, Uchida Y, Ishibashi S, Kuwahara A, et al. Endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51(5): 569-72.
249. Chen WC, Hou MC, Lin HC, Lee FY, Yeh YY, Chang FY, et al. Feasibility and potential benefit of maintenance endoscopic variceal ligation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and acute esophageal variceal hemorrhage: a controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(1): 18-23.
250. Jiang ZB, Shan H, Shen XY, Huang MS, Li ZR, Zhu KS, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for palliative treatment of portal hypertension secondary to portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol* 2004; 10(13): 1881-4.
251. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006; 106(8): 1653-63.
252. Shun SC, Chiou JF, Lai YH, Yu PJ, Wei LL, Tsai JT, et al. Changes in quality of life and its related factors in liver cancer patients receiving stereotactic radiation therapy. *Sup Care Cancer* 2008; 16(9): 1059-65.
253. Van Cleave J, Devine P, Odom-Ball P. Multidisciplinary care of hepatocellular carcinoma. *Cancer Pract* 1999; 7(6): 302-8.
254. Evert M, Dombrowski F. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Pathologe* 2008; 29: 47-52.
255. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 341-7.
256. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 143-54.
257. Okuda K, Nakashima T, Kojiro M, et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients. *Gastroenterology* 1989; 97: 140-6.
258. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485-91.
259. Borie F, Bouvier AM, Herrero A, et al. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *J Surg Oncol* 2008; 98: 505-9.
260. Calvet X, Bruix J, Bru C, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. Five year's experience in 249 cases. *J Hepatol* 1990; 10: 311-17.
261. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 509-22.
262. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 65-75.
263. Turati F, Edefonti V, Talamini R, et al. Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55: 1416-25.
264. Loomba R, Liu J, Yang HI, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1636-45; e1631-1633.
265. Albeldawi M, Soliman M, Lopez R, Zein NN. Hepatitis C virus-associated primary hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3265-70.
266. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138-48.
267. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
268. Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, et al. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1761-6.
269. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012; 56: 1384-91.

270. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428-33; quiz e450.
271. Lerut J, Mergental H, Kahn D, et al. Place of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma in the normal liver. *Liver Transpl* 2011; 17(Suppl. 2): S90-7.
272. Decaens T, Laurent A, Luciani A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic livers regardless of the number and size of tumours? *J Hepatol* 2012; 57: 235-6.
273. Mergental H, Adam R, Ericzon BG, et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol* 2012; 57: 297-305.
274. Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 91-5.
275. Allan BJ, Wang B, Davis JS, et al. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 166-71.
276. McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, Gow KW. Surgical treatment of primary liver tumors in children: outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 744-50.
277. McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, Gow KW. Hepatocellular carcinoma in children: epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 2194-201.
278. Beaunoyer M, Vanatta JM, Ogihara M, et al. Outcomes of transplantation in children with primary hepatic malignancy. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 655-60.
279. Ismail H, Broniszczak D, Kalicinski P, et al. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma. Do Milan criteria apply to pediatric patients? *Pediatr Transplant* 2009; 13: 682-92.
280. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2798-804.
281. Weeda VB, Murawski M, McCabe AJ, et al. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma—results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2698-704.
282. Villanueva A, Llovet JM. Second-line therapies in hepatocellular carcinoma: emergence of resistance to sorafenib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1824-6.
283. Zhang X, Yang XR, Huang XW, et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobil Pancreat Dis Int* 2012; 11: 458-66.
284. Glade Bender J, Blaney SM, Borinstein S, et al. A phase I trial and pharmacokinetic study of aflibercept (VEGF Trap) in children with refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5081-9.
285. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-9.
286. Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 101-7.
287. Kane RC, Farrell AT, Madabushi R, et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009; 14: 95-100.
288. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
289. Schmid I, Haberle B, Albert MH, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 539-44.
290. Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 2005; 10: 269-81.
291. Czauderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, et al. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 825-8.
292. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, Ortega JA. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1279-84.
293. Arcement CM, Towbin RB, Meza MP, et al. Intrahepatic chemoembolization in unresectable pediatric liver malignancies. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 779-85.