

Recomendaciones interinstitucionales sobre el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma avanzado

Aura A. Erazo Valle-Solís^{1*}, Aleida Bautista-Santos², Germán Calderillo-Ruiz³, Saúl Campos-Gómez⁴, Guadalupe Cervantes-Sánchez¹, Seir Cortes-Cárdenas¹, Nora Chávez-Hernández⁵, Jazmín de Anda-González², Karim Dip-Borunda², Lourdes García-Briseño⁶, Carlos Flores-Zorrilla¹, Saraí González-Huezo⁴, José González-Vela⁷, David Huitzil-Fidel⁸, Ignacio Mariscal-Ramírez⁹, Josué Mora-Pérez¹⁰, Julita Orozco-Vázquez¹, Fernando Pérez-Zincer¹¹, Alberto Pimentel-Rentería², Miguel Quintana-Quintana¹², Tirso Suárez-Sahui¹³, Laura Torrecillas-Torres¹, Alejandro Padilla-Rosciano³ y Horacio López-Basave³

¹Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; ²Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; ³Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; ⁴Centro Oncológico Estatal, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM); ⁵Unidad Médica de Atención Ambulatoria 180, Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México; ⁶Hospital de Alta Especialidad Norte, Petróleos de México, Ciudad de México; ⁷Hospital Universitario Dr. Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León; ⁸Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁹Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco; ¹⁰Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE; ¹¹Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional; ¹²Centro Médico Naval, Secretaría de Marina, Ciudad de México; ¹³Centro Oncológico, Mérida, Yucatán

Resumen

Introducción: El hepatocarcinoma (CHC) es un tumor que usualmente presenta un pronóstico desfavorable. En la última década se han presentado avances importantes en su estadificación, diagnóstico y tratamiento, lo que ha modificado la expectativa de vida de estos pacientes. En México existe información limitada sobre los nuevos paradigmas de tratamiento de esta enfermedad. **Objetivo:** Describir y analizar la evidencia que existe acerca de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular en la población mexicana. **Materiales y métodos:** Se convocó una reunión de médicos de diferentes especialidades y amplia experiencia en el tratamiento del CHC, quienes proporcionaron información actual en el tratamiento y diagnóstico de dicha patología con el fin de generar una guía para la orientación y el tratamiento de esta enfermedad. Las recomendaciones vertidas en esta revisión fueron conformadas y evaluadas mediante el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). **Resultados:** Para lograr un impacto en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión, los pacientes con CHC deben de recibir un tratamiento multidisciplinario, desde la etapa temprana hasta la localmente avanzada. El uso del sorafenib está indicado en pacientes en etapa localmente avanzada Child-Pugh A. **Conclusiones:** El diagnóstico y el tratamiento del CHC deben individualizarse de acuerdo con lo mostrado en este documento y ser transdisciplinarios; se debe de clasificar al paciente conforme al sistema de la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), así como determinar su valoración según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y la Child-Pugh para lograr un impacto en supervivencia global.

Palabras clave: Hepatocarcinoma. Guías de recomendación. México. Sorafenib.

Correspondencia:

*Aura A. Erazo Valle-Solís

E-mail: erazoaura@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 11-12-2017

Fecha de aceptación: 26-01-2018

Disponible en internet: 18-04-2018

Rev Esp Méd Quir. 2018;23:41-50

www.remq-issste.com

1665-7330/© 2018 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Interinstitutional recommendations on regards of diagnosis and treatment of advanced hepatocellular carcinoma

Abstract

Introduction: The hepatocarcinoma (HCC) is a type of tumor that usually presents unfavorable prognosis. In the last decade important advances has been presented, about the staging, diagnostic and treatment, that have modified the patient's life expectancy. **Objective:** To describe and analyze the existence evidence about the HCC epidemiology, diagnostic and treatment in Mexican population. **Material and method:** A meeting of medics from different specialties and widely experience in the management of HCC was convened, whom provided current information on the treatment and diagnosis of this pathology, in order to generate a guide for the orientation and management of this disease. The exposed recommendations in this review have been confirmed and evaluated through the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) system. **Results:** To achieve an impact in global and progression-free survival, patients with HCC should receive multidisciplinary treatment, from the early to the locally advanced stage. Sorafenib use is indicated in patients in locally advanced stage Child-Pugh A. **Conclusion:** The diagnosis and treatment of HCC should be individualized according to what is shown in this document and should be trans-disciplinaries; the patient must be classified according to the Barcelona Clinic Liver Cancer scale, as well as determine their score in the Eastern Cooperative Oncology Group and Child-Pugh scales to achieve an impact on global survival.

Key words: Hepatocarcinoma. Recommendation guide. Mexico. Sorafenib.

Motivos

El 18 de noviembre del 2017, en Cancún, Quintana Roo, se llevó a cabo una reunión de expertos en el tratamiento del CHC avanzado (que fue la culminación de más de dos meses de trabajo individual, revisando la literatura y los enunciados a incluir), con el objetivo de analizar la información publicada y disponible referente al uso de sorafenib, marcadores tumorales, tratamiento quirúrgico y de terapia de puente en pacientes con CHC avanzado.

Al existir diversas oportunidades de tratamiento se analizó cuál de ellas puede ser más beneficiosa para los pacientes.

Se llevaron a cabo reuniones de revisión que actualizaron los conocimientos y la información disponible, tanto en generalidades como en tratamientos específicos; además, se contó con la presencia y apoyo de otras subespecialidades y disciplinas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Consideramos que la información generada será una herramienta de apoyo, no solo para los profesionales institucionales, sino para todo aquel profesional capacitado que tenga que tomar decisiones en el tratamiento de esta enfermedad.

Fueron convocados más de 30 médicos expertos en sus áreas, con especialidades relacionadas con esta

enfermedad, quienes en grupos de trabajo previo analizaron la información actualizada de cada área a fin de presentarla al pleno para su aprobación. Cada grupo de trabajo recabó y analizó la información disponible, según el sistema GRADE¹, en el cual el grado A tiene una calidad de evidencia alta y el grado D una calidad baja; el Nivel 1 sugiere que la mayoría de los pacientes debe de recibir la acción o el tratamiento recomendado, a reserva de la disponibilidad del recurso institucional.

Confiamos que estas recomendaciones sirvan como guía para la comunidad médica en general, con el fin de ofrecer a los pacientes que padecen de esta enfermedad un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo y actualizado, de acuerdo con la literatura.

Epidemiología del carcinoma hepatocelular

La incidencia del CHC ha aumentado a nivel global². Según la Organización Mundial de la Salud, el CHC es el quinto tumor más común en el mundo y la segunda causa más común de muerte relacionada con el cáncer, alcanzando hasta 700,000 individuos por año³. La ratio hombre:mujer es 2:1 y aproximadamente el 83% de los estimados 782,000 nuevos casos de CHC en 2012 ocurrieron en las regiones menos desarrolladas del mundo⁴.

La prevalencia de cirrosis entre los pacientes con CHC se ha estimado en un 85-95% y la tasa de incidencia del CHC entre los pacientes con cirrosis ha demostrado ser del 2-4% por año. Por lo tanto, los pacientes con cirrosis constituyen un grupo de alto riesgo para los esfuerzos de prevención y detección temprana⁴.

El CHC muy avanzado no se puede tratar y la mayoría de los pacientes mueren en 3 a 6 meses, sin embargo, el CHC tiene un periodo subclínico prolongado durante el cual las intervenciones pueden realizarse y los pacientes pueden curarse³.

En México existe información limitada sobre la enfermedad, así como con relación a la supervivencia y los tratamientos administrados⁵. Datos de GLOBOCAN pronostican que para el 2020 habrá 8,583 casos de cáncer hepático, y con una mortalidad superior al 90% en México.

La información disponible refiere que los grupos de edad más afectados son los mayores de 55 años, mientras que la tasa de mortalidad es igual en hombres que en mujeres. Debido a que el CHC tiene un mal pronóstico, con una mediana de tiempo de supervivencia de aproximadamente 11 meses^{2,6}, los pronósticos cuantitativos podrían ayudar a informar las estrategias de prevención y tratamiento para reducir la incidencia y la carga del CHC.

En México se ha descrito que un 70-90% de los pacientes con CHC tienen como principal factor de riesgo la cirrosis hepática. Actualmente, en México, las dos principales causas de cirrosis hepática incluyen enfermedad hepática alcohólica (39.5%) e infección por el virus de la hepatitis C (36.6%) y en menor proporción cirrosis criptogénica (10.4%), cirrosis biliar primaria y hepatitis B en el 5.7% y en el 5%, respectivamente^{5,7}.

No todas las personas con cirrosis corren el mismo riesgo de presentar CHC, y el CHC no siempre se encuentra en pacientes con cirrosis. No hay datos fiables sobre incidencia del CHC en pacientes sin cirrosis³.

Llama la atención que la tercera causa en frecuencia de cirrosis ha sido catalogada como criptogénica, la cual puede corresponder a un hígado graso no alcohólico, dada su alta asociación con obesidad, diabetes *mellitus* y dislipidemia. La enfermedad por hígado graso no alcohólico ha demostrado, a diferencia del alcohol y causas virales, presentar CHC en estadios no cirróticos en una proporción importante de casos. Así

mismo, un 36% de los casos con CHC se atribuye a la obesidad y la diabetes^{2,8}.

Derivado de lo anterior, se sugieren las siguientes recomendaciones:

La etiología del CHC va en relación directa a la presencia de cirrosis, como su principal factor de riesgo. En México las principales causas de cirrosis incluyen enfermedad hepática alcohólica e infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC)^{5,7}. Nivel de evidencia: 1B

La enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico es una causa emergente de cirrosis en las últimas décadas. En México esta patología está asociada al síndrome metabólico, sin embargo, se desconoce su prevalencia real y su impacto en el desarrollo del carcinoma hepatocelular^{5,9,10}. Nivel de evidencia 1B

Un panel viral adecuado debe de incluir AgsHb y anticuerpo contra hepatitis C, como pruebas de esrutinio¹¹. Nivel de evidencia 1A

Cribado y diagnóstico

El objetivo de la vigilancia y el cribado es reducir la mortalidad. El CHC cumple los criterios para el desarrollo de un programa de vigilancia dado que los pacientes con cirrosis son un grupo de alto riesgo y pueden ser identificados fácilmente. Por ello las etiologías de la cirrosis deben de ser monitoreadas y tratadas.

La vigilancia del CHC es controvertida¹². Existen dos ensayos aleatorizados, ambos realizados en China^{13,14}. Uno usó el nivel de alfa-fetoproteína (AFP) en el cribado y el otro utilizó el nivel de AFP más los hallazgos del ultrasonido. El primer estudio no mostró un beneficio de la vigilancia. El segundo encontró una reducción del 37% en la mortalidad con la vigilancia, pero este estudio ha sido muy criticado¹⁴.

El intervalo óptimo de vigilancia oscila entre 4-8 meses en pacientes con cirrosis (AALS), y en aquellos pacientes que tengan hepatitis B y hepatitis C, la vigilancia conduce a un aumento en la detección de etapas tempranas del CHC, con una *odd ratio* (OR) de 2.11 (IC 95%: 1.88-2.33) en comparación con ninguna vigilancia¹².

El uso de ultrasonografía (USG) más AFP mejora la detección de CHC en estadio temprano en comparación con ninguna vigilancia¹⁴, con una OR de 2.16 (IC 95%: 1.80-2.60), mientras que la USG solo tuvo una OR de 2.04 (IC 95%: 1.55-2.68). Tanto la USG solo como la USG más AFP dieron lugar a tasas similares de tratamiento curativo (OR: 2.23 para los EE.UU. [IC

95%: 1.83-2.71] y 2.19 para la USG más AFP [IC 95%: 1.89-2.53]). En México se desconoce este dato.

El uso de la AFP para la detección temprana del CHC mostró que un valor de corte de AFP de 100 ng/ml se asocia con una alta especificidad (99%) pero baja sensibilidad (31%)¹⁵.

El CHC es asintomático durante gran parte de su historia natural. Los síntomas inespecíficos asociados con CHC pueden incluir ictericia, anorexia, pérdida de peso, malestar general y dolor abdominal superior. Los signos físicos del CHC pueden incluir hepatomegalia y ascitis; síndromes paraneoplásicos, aunque raros, también pueden ocurrir e incluyen hipercolesterolemia, hipercalcemia e hipoglucemia¹⁶.

En pacientes con cirrosis y sospecha de CHC se utilizan pruebas diagnósticas de imagen para verificar de forma no invasiva la presencia del CHC (diagnóstico) y determinar su extensión (estadificación radiológica). Los objetivos son medir la carga tumoral, guiar el tratamiento y ayudar a priorizar a los pacientes para un posible trasplante de hígado¹⁵.

La resonancia magnética (RM) con un agente extracelular proporcionó una mayor sensibilidad agrupada que la tomografía computarizada (TC) (0.76 [0.72-0.81] frente a 0.63 [0.57-0.69], $p < 0.001$) con especificidad similar (0.78 [0.63-0.88] frente a 0.82 [0.71-0.89], $p = 0.62$). Ocho estudios compararon la RM multifásica frente a la TC multifásica. La RM proporcionó una mayor sensibilidad combinada que la TC (0.87 [0.79-0.93] frente a 0.73 [0.64-0.81], $p < 0.02$) con especificidad similar (0.94 [0.90-0.97] frente a 0.96 [0.90-0.98], $p = 0.47$)¹⁷.

Al observar específicamente las lesiones de más de 2 cm, tres estudios compararon la RM multifásica con un agente extracelular frente a la TC multifásica y mostraron una sensibilidad agrupada similar, con una mayor especificidad combinada de 0.87 vs. 0.7 ($p = 0.02$). Al examinar la precisión en el CHC entre 1-2 cm, hubo seis estudios que compararon la RM multifásica frente a la TC, y esto también mostró una sensibilidad y especificidad similares. Para el CHC < 1 cm, dos estudios compararon la TC multifásica vs. la RM multifásica con un agente extracelular¹⁷. La sensibilidad de la RM por < 1 cm fue significativamente mayor en comparación con la TC (0.69 vs. 0.49, $p = 0.049$), mientras que la especificidad fue, a un nivel de tendencia, menor (0.46 vs. 0.69, $p = 0.08$).

La TC es más rápida, más espaciosa y provoca menos claustrofobia, pero expone a los pacientes a la

radiación. Ambas modalidades requieren acceso IV y agentes de contraste, cuyo uso puede ser problemático en pacientes con insuficiencia renal aguda o insuficiencia renal crónica¹⁸.

Recientemente se reportó que, en pacientes con cirrosis, solo el 14-23% de los nódulos indeterminados de 1-2 cm detectados inicialmente en el ultrasonido de vigilancia son malignos¹⁹.

Se puede considerar realizar una primera biopsia cuando una lesión es sospechosa de malignidad, pero los resultados de la TC o RM multifásicas no cumplen con los criterios de imagen para CHC. En segundo lugar, se puede realizar una biopsia en pacientes que no se consideran de alto riesgo de desarrollar CHC (pacientes que no tienen cirrosis, hepatitis B crónica o antecedentes de CHC). En tercer lugar, la biopsia puede estar indicada en pacientes con afecciones asociadas con la formación de nódulos no malignos que pueden confundirse con CHC durante la obtención de imágenes. Estas condiciones incluyen cirrosis cardíaca, fibrosis hepática congénita o cirrosis debido a un trastorno vascular como el síndrome de Budd-Chiari, telangiectasia hemorrágica hereditaria o hiperplasia nodular regenerativa. Finalmente, se puede considerar la biopsia en pacientes con niveles elevados de CA-19-9 o CEA, para descartar colangiocarcinoma interhepático¹⁶.

Por lo que se proponen las siguientes recomendaciones:

Los pacientes considerados con riesgo para desarrollar CHC que deben ser considerados para cribado son aquellos con: cirrosis hepática de cualquier etiología (VHB y VHC, alcohol, enfermedad hepática grasa no alcohólica, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria), hepatitis B crónica, esteatohepatitis (EHGNA), exposición a aflatoxinas y enfermedades hereditarias (hemocromatosis, deficiencia de alfa-1 antitripsina, enfermedad de Wilson)²⁰. Nivel de evidencia 1A

En población de alto riesgo para carcinoma hepatocelular, el estudio indicado para cribado es el ultrasonido transabdominal. La utilidad de la AFP como prueba de cribado aislada no es rentable²⁰. Nivel de evidencia 1A

La vigilancia en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de CHC se debe de realizar cada seis meses, con estudios básicos que incluyan un ultrasonido abdominal hepático¹⁵. Nivel de evidencia 1A

Las lesiones menores de 10 mm deben someterse a ecografía periódica cada seis meses: si en un periodo de dos años la lesión no ha aumentado, se

continuará con esquema de detección previo²¹. Nivel de evidencia 1B

En caso de detectarse por USG un nódulo 10 mm con o sin elevación de AFP, el siguiente estudio a realizar es la TC en 3 fases y/o RM en 3 fases. En estos casos la PET/CT no se considera de utilidad¹⁹. Nivel de evidencia 1B

En pacientes con cirrosis, las lesiones mayores de 10 mm son características radiológicas suficientes para el diagnóstico de CHC, sin requerir necesariamente biopsia (hipervascularización en la fase arterial seguida de lavado rápido [*washout*]), en la fase venosa portal y/o de equilibrio. La determinación de la AFP no es útil para el diagnóstico de CHC. En los pacientes que no cumplan los criterios radiológicos, considerar una RM y en casos seleccionados realizar biopsia²¹. Nivel de evidencia 1A

En pacientes con hígado sano y lesión sospechosa de malignidad, se debe considerar realizar biopsia²². Nivel de evidencia 1C

En todos los pacientes con CHC se debe de realizar estudio de endoscopia para búsqueda de várices esofágicas (hipertensión portal) y debe valorarse la reserva hepática (Child-Pugh)²³. Nivel de evidencia 1A

Etapas tempranas

El sistema de la BCLC ha sido ampliamente validado y es el sistema de estadificación más utilizado para el CHC²⁴⁻²⁶. Determina el estadio del cáncer y el pronóstico del paciente en función de la carga tumoral, la gravedad de la enfermedad hepática y el estado funcional del paciente. Los CHC muy tempranos y tempranos (BCLC 0 o BCLC A) incluyen pacientes con una lesión solitaria, o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm (sin invasión vascular o diseminación extrahepática) con función hepática preservada. Las guías que se basan en la clasificación de la BCLC tienen poco espacio para la cirugía, en cambio otros reportes promueven una aplicación más amplia de la cirugía.

La resección y el trasplante producen los mejores resultados para candidatos bien seleccionados con CHC de BCLC etapa A, un 60-80% de los pacientes sobreviven durante cinco años²⁶.

El trasplante debe ser considerado para pacientes con función hepática preservada y sin hipertensión portal clínica; el 70% de los pacientes sobreviven durante cinco años con adherencia a los criterios de Milán. Los pacientes que no son aptos para la cirugía

debido a comorbilidades deben ser considerados para el tratamiento con ablación^{25,26}.

Los criterios de Milán (solo CHC ≤ 5 cm o ≤ 3 nódulos cada ≤ 3 cm y sin invasión macrovascular en imagenología) se utilizan para seleccionar pacientes para el trasplante de hígado. Un metaanálisis encontró que los pacientes que cumplieron los criterios de Milán tuvieron tiempos de supervivencia más largos que los pacientes con mayores cargas tumorales.

Los estudios necesarios para la estadificación extrahepática en los pacientes que se consideran candidatos a trasplante hepático deben incluir la TC del tórax y la TC o la RM del abdomen y pelvis, además de gammagrama óseo. Aunque el gammagrama óseo es sospechoso en solo el 0.4% de los casos, se solicita antes de realizar un trasplante hepático^{27,28}.

La cirugía óptima para el CHC es controvertida, los marcadores de la reserva funcional hepática y la medición volumétrica del futuro remanente hepático son esenciales para la resección segura del CHC, principalmente en pacientes con hepatopatía crónica o cirrosis. Idealmente, el remanente hepático en un hígado enfermo es al menos del 40%²⁹.

El pronóstico de los pacientes con CHC depende en gran medida de la extensión tumoral y la función del hígado del paciente. De acuerdo con las guías occidentales, la resección hepática se considera la primera opción de tratamiento en un grupo pequeño de pacientes con una función hepática cercana a lo normal (Child-Pugh A) en hígados sanos, buen estado funcional y un tumor único sin evidencia de extensión extrahepática o implicación de estructuras vasculares o conductos biliares mayores. Si se cumplen estos requisitos, la morbilidad operatoria es baja y la supervivencia a largo plazo puede igualar a la del trasplante hepático³⁰.

Sin embargo, estas guías se establecieron hace más de 15 años²⁴ y sus recomendaciones conservadoras sobre las indicaciones quirúrgicas no han evolucionado en este tiempo a pesar de las mejoras sustanciales de la técnica quirúrgica, la tecnología y su reflejo en los resultados de los pacientes. Se ha sugerido en múltiples ocasiones una extensión de las recomendaciones quirúrgicas, porque la resección tiene altos porcentajes de éxito y un porcentaje aceptable de supervivencia en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente mayor de 10 mmHg entre la vena porta y la presión venosa central o esplenomegalia, várices esofágicas y trombocitopenia menor de 100,000 mm³)^{31,32}, tumores múltiples o invasión vascular intrahepática³³. En

este contexto, centros con experiencia quirúrgica en estos pacientes, tanto en oriente como occidente, adoptan un abordaje más liberal en la resección hepática en CHC que no sigue estrictamente las guías. En un estudio multicéntrico grande con series de pacientes con CHC operados, menos del 30% de los casos fueron considerados como candidatos ideales para la resección de acuerdo con las directrices actuales³⁴.

Algunos estudios demuestran mejores resultados después de una resección anatómica vs. una resección no anatómica en el CHC; por lo tanto, la resección anatómica se recomienda en CHC resecables especialmente con tumores solitarios menores de 5 cm³⁵.

La resección quirúrgica genera mejor supervivencia global y libre de enfermedad comparada con la radiofrecuencia en pacientes con CHC en estadio muy temprano de la clasificación de CHC del Hospital Clínic de Barcelona. La cirugía debe ser la primera opción de tratamiento en esos pacientes y dejar la radiofrecuencia para tumores menores de 2 cm que, por alguna razón, no son candidatos a cirugía^{36,37}.

El tamaño tumoral no contraindica la cirugía, aún en pacientes con CHC mayores de 10 cm³⁸.

La selección de pacientes para trasplante hepático en el CHC es mejor gracias a la introducción de los criterios de Milán en 1996³⁹. Los criterios de Milán tienen evidencia radiológica de un tumor único < 5 cm de diámetro, o 2-3 tumores cada uno con un diámetro máximo < 3 cm. Estos criterios se originaron en el contexto científico y en general donde el trasplante hepático no era aceptado y se consideraba como paliación. Los criterios de Milán se concibieron para predecir buenos resultados en los que cumplían los criterios y predecir a los pacientes con mal pronóstico en pacientes que no cumplen los criterios. El tamaño y número de tumores de los criterios de Milán demostraron en análisis multivariantes ser las únicas variables independientes de supervivencia y recurrencia, con otros factores pronósticos biológicos jugando un rol solo dentro de los límites del tamaño y número de tumores. Esos resultados fueron confirmados en todo el mundo y los criterios de Milán fueron adoptados subsecuentemente por la *United Network for Organ Sharing*.

Aunque los criterios de la Universidad de California en San Francisco se han validado en varios estudios, la población dentro de los criterios de San Francisco, pero no dentro de los criterios de Milán son menos del 10% del total de la población trasplantada. El paciente con CHC temprano resecable con buena función hepática debe tratarse con cirugía, en los pacientes

con enfermedad irreseccable debido a una disfunción hepática subyacente, el trasplante hepático ofrece la mejor oportunidad de cura⁴⁰⁻⁴².

Los criterios de Milán no son aplicables en pacientes con CHC en hígados sin cirrosis. Estos pacientes con CHC no resecable, sin invasión macrovascular y diseminación extrahepática pueden ser candidatos para trasplante hepático. Los pacientes con CHC en un hígado no cirrótico, que fueron tratados con resección y tienen recurrencia hepática y sin evidencia de invasión macrovascular o diseminación extrahepática, pueden ser considerados para trasplante de salvamento⁴³.

La selección de pacientes sin invasión macrovascular o involucro ganglionar en pacientes con recurrencia después de 12 meses de la resección previa tienen una supervivencia a cinco años del 59% . En contraste al CHC en hígados cirróticos, el tamaño tumoral no predice la supervivencia postrasplante en CHC en hígados no cirróticos⁴⁴.

El trasplante de donador vivo con baja mortalidad quirúrgica en centros con experiencia proporciona la oportunidad de optimizar las condiciones pretrasplante y el tiempo de trasplante para obtener mejores resultados⁴⁵.

Por lo anterior, se plantean las siguientes recomendaciones para la etapa temprana:

Los estudios necesarios para la estratificación extrahepática en los pacientes que se consideran candidatos a trasplante hepático: deben incluir la TC del tórax y la TC o la RM del abdomen y pelvis, además de gammagrama óseo⁴⁶. Nivel de evidencia 1B

En pacientes con enfermedad temprana (< 2 cm) con Child-Pugh A o B, cuidadosamente seleccionados, sin hipertensión portal, con un remanente hepático y reserva hepática adecuada, con aceptable estado funcional y lesión potencialmente resecable y sin afección de vasos o conductos biliares principales, se debe de realizar la resección quirúrgica como tratamiento de elección⁴⁷. Nivel de evidencia 1B

En pacientes que presenten un tumor < 5 cm, sin afección vascular, sin enfermedad extrahepática, con adecuado estado funcional, se debe de considerar trasplante hepático, cuando estos no sean candidatos a resección⁴⁸. Nivel de evidencia 1A

El trasplante hepático se considera la opción de tratamiento de primera línea para pacientes con tumores únicos menores de 5 cm o con ≤ 3 nódulos de ≤ 3 cm (criterios de Milán) no aptos para la resección, sin enfermedad extrahepática⁴⁸. Nivel de evidencia 1A

Son consideradas contraindicaciones absolutas para trasplante hepático: enfermedad extrahepática, invasión macrovascular, comorbilidades graves y consumo de alcohol⁴⁹. Nivel de evidencia 2C

Después del trasplante de hígado para el tratamiento del CHC, la vigilancia se realizará con estudios de imagen cada tres a seis meses durante los primeros dos años y luego anualmente. De igual forma, se sugiere la determinación de AFP cada tres meses durante dos años y luego cada seis meses⁵⁰. Nivel de evidencia 2B

Etapa intermedia

Los pacientes con CHC en etapa intermedia (BCLC B) no presentan síntomas, pero tienen tumores multifocales grandes sin invasión vascular o diseminados más allá del hígado. Si se preserva la función hepática, pueden ser candidatos para la quimioembolización transarterial (TACE). La definición actual del CHC de etapa intermedia abarca una amplia gama de pacientes que pueden estratificarse. Sin embargo, los pacientes con grandes CHC únicos (> 5 cm) sin invasión vascular se asignan al grupo BCLC A; si es técnicamente factible, estos pacientes se benefician de la resección^{51,52}.

Los pacientes con CHC de BCLC estadio B deben considerarse para TACE. La TACE convencional (c-TACE) implica la infusión intraarterial de quimioterapia (generalmente doxorubicina o cisplatino), frecuentemente mezclada con lipiodol para aumentar la exposición del tumor al fármaco, seguido de la embolización, esto causa citotoxicidad e isquemia. Diferentes ensayos controlados han demostrado que la TACE aumenta el tiempo de supervivencia. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 28.7 meses para los pacientes que recibieron c-TACE frente a 17.9 meses para los pacientes control en un ensayo de la BCLC, y 18 meses frente a 9.2 meses en un ensayo en Hong Kong, cuando se excluyeron los pacientes con invasión de la vena porta^{53,54}.

Un metaanálisis acumulativo mostró que la c-TACE aumentó las proporciones de pacientes que sobrevivieron dos años, y lo estableció como el tratamiento para CHC de etapa intermedia. No todos los pacientes con CHC en etapa intermedia pueden considerarse para TACE. Existen algunas contraindicaciones absolutas y relativas. Estos incluyen carga tumoral (tamaño > 10 cm) y deterioro de la función hepática^{55,56}.

Los mejores candidatos para TACE son pacientes asintomáticos, con un CHC multifocal solitario o limitado sin invasión vascular o diseminación extrahepática

y con función hepática bien preservada (Child-Pugh clase A o B-7 puntos sin ascitis)⁵⁷⁻⁵⁹.

Es importante recordar que la eficacia de la TACE depende de la obstrucción completa de la vasculatura del tumor.

En oncología, la progresión de la enfermedad se toma como fracaso del tratamiento. Sin embargo, con las terapias locorregionales, algunas formas de enfermedad progresiva se pueden volver a tratar con éxito.

Por lo anterior, se plantean las siguientes recomendaciones para la etapa intermedia⁶⁰:

La embolización transarterial con o sin quimioterapia es considerada el estándar del tratamiento en pacientes con etapa intermedia con buena reserva de función hepática, asintomáticos, sin invasión vascular ni diseminación extra hepática. Nivel de evidencia 1A

Actualmente existen dos opciones de quimioembolización (convencional y quimioembolización* con partículas precargadas). La evidencia clínica sugiere que no existen diferencias en cuanto a los parámetros de eficacia entre ambas, aunque el DEB-TACE ha demostrado menos eventos adversos. Nivel de evidencia 1B

Debido a que la etapa intermedia es altamente heterogénea, es recomendable subclasificarla de acuerdo con los criterios de Bolondi (B1, B2, B3, B4). Nivel de evidencia 2B

En el caso del estadio B1 y B4 de la etapa intermedia, el trasplante hepático puede ser una opción. En estos casos, la terapia puente puede utilizarse si la lista de espera para trasplante excede de seis meses o en caso de que se desconozca el tiempo de espera. Nivel de evidencia 2B

La radioterapia externa. La radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen se puede considerar como una opción de tratamiento en pacientes en etapa intermedia que no sean candidatos a quimioembolización. Nivel de evidencia 2C

La radioembolización (TARE) se considera una opción a la TACE y, a diferencia de esta última, existe evidencia de que puede utilizarse de forma segura en caso de trombosis segmentaria de la vena porta. Nivel de evidencia 2B

Los pacientes que tienen una respuesta tumoral local importante con terapias locorregionales (respuesta patológica completa o $\geq 60\%$ de necrosis tumoral) pueden considerarse candidatos a trasplante hepático. Nivel de evidencia 1B

Para determinar la respuesta al tratamiento en CHC, se debe de utilizar el RECIST (*Response Evaluation*

Criteria In Solid Tumors) modificado, el cual considera respuesta completa ante la ausencia de realce en áreas tumorales y que reflejan necrosis completa. Nivel de evidencia 1A

Etapa avanzada

Los pacientes con CHC en etapa avanzada (BCLC C) tienen tumores que se han diseminado más allá del hígado y/o hay invasión vascular y/o hay síntomas leves relacionados con el cáncer (ECOG 1-2). El sorafenib es el único tratamiento encontrado para prolongar la supervivencia. Los pacientes con enfermedad terminal (BCLC D) tienen una función hepática deficiente (estadio Child-Pugh C, modelo alto para puntuaciones de enfermedad hepática en etapa terminal) y no son candidatos para trasplante y/o tienen síntomas marcados relacionados con el cáncer (PS > 2)⁶¹.

En el estudio SHARP (*Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma*)⁶², aproximadamente el 70% de los pacientes tenían invasión vascular macroscópica, diseminación extrahepática o ambas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tenían función hepática preservada (> 95% de los pacientes clasificados como clase A de Child-Pugh) y buen estado funcional (> 90% de los pacientes tenían un estado de ECOG de 0 o 1). La etiología de la enfermedad para los pacientes incluidos varió con hepatitis C, alcohol y hepatitis B como la causa del CHC en el 29%, el 26% y el 19% de los pacientes, respectivamente. La mediana de SG fue significativamente más prolongada en el brazo de sorafenib (10.7 meses en el brazo con sorafenib frente a 7.9 meses en el grupo placebo; *hazard ratio* [HR] 0.69; IC 95%: 0.55-0.87; $p < 0.001$)⁶³.

La quimioterapia convencional, administrada por vía intravenosa o intraarterial, no es eficaz en pacientes con CHC. En algunos centros, la inyección intraarterial de quimioterapia se realiza con una emulsión en lipiodol con el objetivo de aumentar la exposición al tumor y reducir la toxicidad sistémica. La quimioterapia se encuentra prácticamente en desuso en el CHC, en vista de su baja eficacia, la limitación por toxicidad hepática y porque las terapias dirigidas como el sorafenib y el lenvatinib en primera línea y el regorafenib en segunda línea, son actualmente la indicación ideal en el tratamiento de la enfermedad avanzada⁶⁴⁻⁶⁶. El uso de quimioterapia tanto en primera línea como segunda se puede considerar una opción excepcional, en caso de no tener la posibilidad de tratamiento con

terapias dirigidas por cualquier razón. Las recomendaciones de la *National Comprehensive Cancer Network* catalogan el uso de quimioterapia sistémica en primera línea como evidencia 2B.

El regorafenib es el primer fármaco que ha demostrado ser eficaz en segunda línea de tratamiento en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (CHCa) expuestos previamente a sorafenib, con incremento de supervivencia global media de 10.6 meses con HR 0.63 (IC 95%: 0.50-0.79; $p < 0.0001$) vs. 7.8 meses para el comparador con placebo. El beneficio fue independiente de factores pronósticos relevantes para respuesta, como edad, enfermedad extrahepática, invasión macrovascular entre otros⁶⁷⁻⁶⁹. Adicionalmente se presentó incremento de la supervivencia libre de progresión (3.1 meses vs. 1.5 meses para el brazo de placebo) y de beneficio clínico (65%, con un 10% de respuesta parcial). A pesar de ser un inhibidor de tirosinasa como sorafenib, cuenta con mecanismos adicionales de acción que le confieren, potencialmente, mayor utilidad: mayor actividad antiangiogénica, inhibición más potente en c-KIT y bloqueo parcial de TIE2^{64,65,70,71}. La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la indicación de regorafenib en el CHC en segunda línea el 27 abril de 2017 y la *European Medicines Agency* el 1 de septiembre de 2017. En México, la aprobación por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios fue otorgada en noviembre 2017.

Los pacientes con CHCa de BCLC estadio D no tienen opciones de tratamiento, ya sea debido a su extenso tumor o su enfermedad hepática tan avanzada. Su pronóstico es pobre y deberían recibir tratamiento paliativo.

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo inmunoglobulina G4 que se une al receptor de muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, potenciando la respuesta de los linfocitos T, incluyendo la respuesta antitumoral. Fue evaluado en un estudio fase I/II denominado CheckMate 040, de escalación/expansión en pacientes con CHCa con/sin hepatitis B o C y sin posibilidad de tratamiento local o quirúrgico, con Child-Pugh ≤ 7 puntos (fase escalación) o ≤ 6 puntos (fase expansión), con ECOG 0-1. Los pacientes habían recibido tratamiento previo con sorafenib en el 68% de los casos. En la fase de expansión la respuesta fue del 20% con duración media de 9.9 meses y del 67% con respuestas duraderas y prolongadas. La FDA le otorgó la aprobación en fase acelerada a pesar de tratarse de un estudio fase I/II por estos resultados. La supervivencia media aún no se ha

alcanzado, pero el 83% de los pacientes permanecen vivos a los 6 meses y el 74% a los 9 meses. En nuestro país aún no se ha obtenido la indicación para CHC⁶⁵.

Respecto al uso de tratamientos en etapas avanzadas y segundas líneas se recomienda lo siguiente⁷¹:

El sorafenib está recomendado para pacientes con CHCa, función hepática Child-Pugh A, cuyos tumores no sean resecables ni sean candidatos a tratamientos locorregionales (TACE, ablación). Nivel de evidencia 1A

El beneficio clínico del tratamiento con sorafenib en pacientes con CHCa BCLC-C, Child-Pugh B7 es indeterminado. Nivel de evidencia 2C

El sorafenib es el tratamiento sistémico estándar para pacientes con CHC avanzado que tengan función hepática preservada (Child-Pugh A) y que presenten falla a tratamientos locorregionales. Nivel de evidencia 1A

El sorafenib está indicado en pacientes con CHC avanzado, estadio BCLC C con hepatitis B y hepatitis C. Nivel de evidencia 1A

El lenvatinib demostró ser no inferior en supervivencia global con respecto al sorafenib, sin embargo, tiene un perfil de toxicidad más elevado en comparación con el sorafenib. Nivel de evidencia 2A

El papel de la inmunoterapia en el tratamiento del CHC avanzado, BCLC-C, Child-Pugh A, ha sido estudiado en fases tempranas en pacientes no infectados por VHB o VHC con resultados prometedores; se requiere información madura para tener una postura en el uso de este grupo de medicamentos. Nivel de evidencia 2B

El uso de esquemas de quimioterapia citotóxica en pacientes con CHC avanzado no ha demostrado beneficio en la supervivencia y, en general, son mal tolerados, especialmente en pacientes con cirrosis. Nivel de evidencia 1C

El regorafenib está indicado en pacientes con carcinoma hepatocelular inoperable, con un ECOG 0-1, función hepática conservada, enfermedad localizada o con enfermedad mínima extrahepática, que progresaron a sorafenib. Nivel de evidencia 1A

El nivolumab es eficaz como segunda línea de tratamiento en el CHCa. Se encuentra aprobado por la FDA (aún no en México), para pacientes previamente tratados con sorafenib (intolerantes o con progresión). Nivel de evidencia 1C

Bibliografía

1. Oñate-Ocaña L, Ochoa F. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. *Cir Ciruj*. 2009;77:417-9.

2. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA, Rosenberg PS. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1787-94.
3. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
4. Heimbach JK, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2017 Jan 28.
5. González Huezos M, Sánchez Ávila J. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(4):250-62.
6. Greden TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchhoff T, Wohlberedt T, Kubicka S, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer*. 2005;92:1862-8.
7. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, et al.; Grupo de Estudio, Asociación Mexicana de Hepatología. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004;3(1):30-3.
8. Weizel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Serag HB, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1314-21.
9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
10. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):124-31.
11. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6-19.
12. Lederle FA, Pocha C. Screening for liver cancer: the rush to judgment. *Ann Intern Med*. 2012;156:387-9.
13. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomized controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*. 2003;10:204-9.
14. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417-22.
15. Waidely E, Al-Yuobi AR, Bashammakh AS, El-Shahawi MS, Leblanc RM. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection. *Analyst*. 2016;141(1):36-44.
16. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
17. Hepatobiliary Cancers [Internet]. National Comprehensive Cancer Network [Fecha publicación: abril 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
18. Erazo-Valle A, Escudero P, Sotelo J, Barrera JL, Benítez H, Cabrera PA, et al. Guía mexicana de tratamiento del hepatocarcinoma avanzado. *GAMO*. 2012;11(Supl 2):3-14.
19. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Yazdi LK, Guindi M, Sherman M. Indeterminate 1-2-cm nodules found on hepatocellular carcinoma surveillance: biopsy for all, some, or none? *Hepatology*. 2011;54(6):2048-54.
20. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11):511.
21. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(6):704-15.
22. González Huezos S, Sánchez Ávila J. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(4):250-62.
23. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. Updated guide for diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(19):741-8.
24. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329-38.
25. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245-55.
26. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:525-35.
27. Koner B, Teperman LW, Manzarbeitia C, Facciuto M, Cho K, Reich D, et al. A multicenter evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hepatoma. *Ann Surg*. 2005;241:622-8.
28. Rodríguez S, Balbinotto Neto G, Kiss G, Brandão A; Liver Transplantation Group. Cost-effectiveness of whole-body bone scans in the pre-liver transplant assessment of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Brazil. *Clin Transplant*. 2016;30:399-406.

29. Akamatsu N, Cillo U, Cucchetti A, Donadon M, Pinna AD, Torzilli G, et al. Surgery and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2017;6:44-50.
30. Sposito C, Di Sandro S, Brunero F, Buscemi V, Battiston C, Lauterio A, et al. Development of a prognostic scoring system for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8194-202.
31. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg*. 2009;250:922-8.
32. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg*. 2013;257:929-37.
33. Roayaie S, Jibara G, Taouli B, Schwartz M. Resection of hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3754-60.
34. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015;62:440-51.
35. Tan Y, Zhang W, Jiang L, Yang J, Yan L. Efficacy and safety of anatomic resection versus nonanatomic resection in patients with hepatocellular carcinoma: A systemic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186930.
36. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Huang YH, Chiou YY, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in a propensity score model. *Ann Surg*. 2016;263:538-45.
37. Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:78.
38. Ettore GM, Levi Sandri GB, Colasanti M, Mascianà G, de Werra E, Santoro R, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma ≥ 5 cm. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:22-7.
39. Mazzaferro V. Results of liver transplantation: with or without Milan criteria? *Liver Transpl*. 2007;11(Suppl 2):S44-47.
40. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;4:1001-7.
41. Prasad KR, Young RS, Burra P, Zheng SS, Mazzaferro V, Moon DB, et al. Summary of candidate selection and expanded criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a review and consensus statement. *Liver Transpl*. 2011;17(Suppl 2):S81-9.
42. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403.
43. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13:e11-22.
44. Kamo N, Kaido T, Yagi S, Okajima H, Uemoto S. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016;5:391-8.
45. Lin CC, Chen CL. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma achieves better outcomes. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016;5:415-21.
46. Coskun M. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: Evaluation using computed tomography and magnetic resonance imaging. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(Suppl 2):36-44.
47. Majno P, Mentha G, Mazzaferro V. Resection, transplantation, either, or both? Other pieces of the puzzle. *Liver Transpl*. 2005;11:1177-80.
48. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
49. Lee KW, Yi NJ, Suh KS. Further expanding the criteria for HCC in living donor liver transplantation: when not to transplant: SNUH experience. *Transplantation*. 2014;97(Suppl 8):S20-3.
50. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, Mulliri A, Alves A, Costentin C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl*. 2017;23:836-44.
51. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012;32(4):348-59.
52. Kallini JR, Gabr A, Salem R, Lewandowski RJ. Transarterial radioembolization with yttrium-90 for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Adv Ther*. 2016;33(5):699-714.
53. Klein J, Dawson LA. Hepatocellular carcinoma radiation therapy: review of evidence and future opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):22-32.
54. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al.; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41-52.
55. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60.
56. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57(5):1826-37.
57. Park HC, Yu J, Cheng JC, Zeng ZC, Hong JH, Wang ML, et al. Consensus for radiotherapy in hepatocellular carcinoma from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014): Current practice and future clinical trials. *Liver Cancer*. 2016;5(3):162-74.
58. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl*. 2015;21(9):1142-52.
59. Yu CY, Ou HY, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Chen CL, et al. Hepatocellular carcinoma downstaging in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(2):412-14.
60. Sanjeeva P, Iqbal SI, Yeddula K, Blaszkowsky LS, Akbar A, Wicky S. Transarterial chemoembolization with doxorubicin-eluting microspheres for inoperable hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Cancer Res*. 2011;4(1):2-8.
61. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012;32(4):348-59.
62. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
63. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib): second interim analysis. *Int J Clin Pract*. 2014;68(5):609-17.
64. Bruix J, Qin S, Merle P. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
65. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check-Mate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-502.
66. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
67. Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, Santoro A. Regorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(7):567-76.
68. Trojan J, Waidmann O. Role of regorafenib as second-line therapy and landscape of investigational treatment options in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;3:31-6.
69. Kondo M, Numata K, Hara K, Nozaki A, Fukuda H, Chuma M, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib treatment: subsequent or additional treatment interventions contribute to prolonged survival postprogression. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5728946.
70. Kudo M. Regorafenib as second-line systemic therapy may change the treatment strategy and management paradigm for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2016;5(4):235-44.
71. Frenette C. The role of regorafenib in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13(2):122-4.