



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Conferencia de consenso

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

Alejandro Forner^{a,b}, María Reig^{a,b}, María Varela^c, Marta Burrel^d, Jaime Feliu^e, Javier Briceño^f, Javier Sastre^g, Luis Martí-Bonmati^h, Josep María Llovet^{a,b,i}, José Ignacio Bilbao^j, Bruno Sangro^{b,k}, Fernando Pardo^l, Carmen Ayuso^d, Concepció Bru^d, Josep Tabernero^m y Jordi Bruix^{a,b,*}

^a Unidad de Oncología Hepática (Barcelona Clinic Liver Cancer), Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

^c Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^d Unidad de Oncología Hepática (Barcelona Clinic Liver Cancer), Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Sociedad Española de Oncología Médica, Madrid, España

^f Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^g Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^h Departamento de Radiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

ⁱ Mount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, Estados Unidos

^j Unidad de Radiología Vasculare e Intervencionista, Departamento de Radiodiagnóstico, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^k Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^l Servicio de Cirugía Hepatobliopancreática y Trasplante, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^m Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de diciembre de 2015

Aceptado el 28 de enero de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Carcinoma hepatocelular

Hígado

Cirrosis hepática

R E S U M E N

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia primaria de hígado más común y una de las causas de muerte más frecuentes en los pacientes afectos de cirrosis hepática. Simultáneamente al reconocimiento de la relevancia clínica de esta neoplasia, en los últimos años han aparecido novedades importantes en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Por tal motivo, desde la Asociación Española para el Estudio del Hígado se ha impulsado la necesidad de actualizar las guías de práctica clínica, invitando de nuevo a todas las sociedades involucradas en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad a participar en la redacción y aprobación del documento (la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Sociedad Española de Radiología Médica, la Sociedad Española de Radiología Vasculare e Intervencionista y la Sociedad Española de Oncología Médica). Se ha tomado como documento de referencia las guías de práctica clínica publicadas en 2009 aceptadas como Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, incorporando los avances más importantes que se han obtenido en los últimos años. La evidencia científica en el tratamiento del carcinoma hepatocelular se ha evaluado de acuerdo con las recomendaciones del *National Cancer Institute* (www.cancer.gov) y la fuerza de la recomendación se basa en el sistema GRADE.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH): Alejandro Forner, María Reig, María Varela, Josep María Llovet, Bruno Sangro, Jordi Bruix.

Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH): Javier Briceño, Fernando Pardo.

Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM): Luis Martí-Bonmati, Carmen Ayuso, Conxita Bru.

Sociedad Española de Radiología Vasculare e Intervencionista (SERVEI): Marta Burrel, Jose Ignacio Bilbao.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): Jaime Feliu, Javier Sastre, Josep Tabernero.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbruix@clinic.ub.es (J. Bruix).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>

0025-7753/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Forner A, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>

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

A B S T R A C T

Keywords:
Hepatocellular carcinoma
Liver
Liver cirrhosis

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignancy of the liver and one of the most frequent causes of death in patients with liver cirrhosis. Simultaneously with the recognition of the clinical relevance of this neoplasm, in recent years there have been important developments in the diagnosis, staging and treatment of HCC. Consequently, the *Asociación Española para el Estudio del Hígado* has driven the need to update clinical practice guidelines, continuing to invite all the societies involved in the diagnosis and treatment of this disease to participate in the drafting and approval of the document (*Sociedad Española de Trasplante Hepático, Sociedad Española de Radiología Médica, Sociedad Española de Radiología Vasculare Intervencionista y Sociedad Española de Oncología Médica*). The clinical practice guidelines published in 2009 accepted as Clinical Practice Guidelines of the National Health System has been taken as reference document, incorporating the most important advances that have been made in recent years. The scientific evidence for the treatment of HCC has been evaluated according to the recommendations of the National Cancer Institute (www.cancer.gov) and the strength of recommendation is based on the GRADE system.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente. Aparece predominantemente en pacientes con enfermedad hepática crónica que han desarrollado una cirrosis hepática y diversos estudios han constatado que en la actualidad la aparición de CHC es una de las causas de muerte más frecuentes en esta población. Simultáneamente al reconocimiento de la relevancia clínica de esta neoplasia se ha asistido al desarrollo de nuevas técnicas para el diagnóstico precoz del CHC y su tratamiento eficaz en todos los estadios. Con objeto de revisar la situación actual de la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento del CHC, la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) organizó una conferencia monotemática sobre CHC (Santander, mayo de 2008) y al mismo tiempo propuso la elaboración de un documento de consenso elaborado por un panel de expertos. Con objeto de conseguir una máxima aceptación y validez se invitó a participar en la elaboración de dicho documento a la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), la Sociedad Española de Radiología Vasculare Intervencionista (SERVEI) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). De este modo, se integraban en esta propuesta todos los campos del conocimiento que participan en el diagnóstico y el tratamiento de esta neoplasia. En este sentido, una de las principales conclusiones del panel de expertos fue la necesidad de que el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes se lleve a cabo en grupos multidisciplinarios asentados en centros de referencia en los que participen todas las especialidades involucradas: hepatología/gastroenterología, radiología (incluyendo radiología intervencionista), cirugía, anatomía patológica y oncología médica. Esta necesidad abarca todos los estadios evolutivos y debe considerarse un requisito fundamental para poder avanzar en el diagnóstico y tratamiento del CHC. La aparición de esta neoplasia en el seno de un hígado enfermo implica una elevada complejidad, y al mismo tiempo todo el proceso de diagnóstico, estadificación y seguimiento obliga a una estrecha relación entre los diversos especialistas con aplicación de tecnología de última generación. Este documento fue publicado en 2009¹ y posteriormente aceptado como Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpclud>).

En los últimos años han aparecido novedades importantes en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del CHC. Por tal motivo, desde la AEEH se ha impulsado la necesidad de actualizar las guías de práctica clínica, invitando de nuevo a todas las sociedades involucradas en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad a participar en la redacción y aprobación del documento. Se han

tomado como documentos de referencia las guías de práctica clínica publicadas en 2009, las guías de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)² y las guías de la *European Association for the Study of the Liver/European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EASL/EORTC)³ incorporando los avances más importantes que se han obtenido en los últimos años. Los criterios de búsqueda bibliográfica están descritos en el **anexo 1**. La evidencia científica en el tratamiento del CHC se ha evaluado de acuerdo con las recomendaciones del *National Cancer Institute* (NCI) (www.cancer.gov) y la fuerza de la recomendación se basa en el sistema GRADE (**tablas 1 y 2**). En último término, estas guías pretenden exponer cuál es el proceso diagnóstico y terapéutico vigente de acuerdo con la evidencia científica, y facilitar la base a partir de la cual implantar proyectos de investigación para mejorar los instrumentos actuales. No ha habido financiación externa para la elaboración de este documento.

Epidemiología y prevención

El CHC es un problema médico relevante. Actualmente constituye la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer⁴. Su distribución mundial es muy heterogénea y está estrechamente relacionada con la prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad. La incidencia es máxima en el Sudeste asiático y África

Tabla 1

Niveles de evidencia de acuerdo con el diseño del estudio

Fuerza de la evidencia de acuerdo con el diseño del estudio
Nivel 1: Ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis de estudios aleatorizados
(i) Doble ciego
(ii) Tratamiento no ciego
Nivel 2: Ensayos clínicos no aleatorizados
Nivel 3: Series de casos ^a
(i) Poblacionales, series consecutivas
(ii) Casos consecutivos (no poblacionales)
(iii) Casos no consecutivos
Fuerza de la evidencia de acuerdo con los objetivos del estudio
A. Mortalidad global (o supervivencia de acuerdo con un punto de tiempo definido)
B. Mortalidad específica de la enfermedad (o mortalidad específica de la enfermedad de acuerdo con un punto de tiempo definido)
C. Evaluación de calidad de vida
D. Subrogados indirectos
(i) Supervivencia libre del episodio
(ii) Supervivencia libre de enfermedad
(iii) Supervivencia libre de progresión
(iv) Respuesta tumoral

^a Incluye estudios prospectivos (estudios de cohortes) y estudios retrospectivos (estudios de casos-control, serie de casos).

Tabla 2
Grado de evidencia y nivel de recomendación (adaptado del sistema GRADE)

	Notas	Símbolo
<i>Grado de evidencia</i>		
Alta calidad de evidencia	Estudios nuevos probablemente no cambiarán nuestra confianza en la estimación del efecto	A
Moderada calidad de evidencia	Estudios nuevos probablemente tendrán un importante impacto en la estimación del efecto y podría cambiar nuestra estimación	B
Baja o muy baja calidad de evidencia	Estudios nuevos tendrán un importante impacto en la estimación del efecto y es muy probable que cambie nuestra estimación. Cualquier estimación del efecto es insegura	C
<i>Grado de recomendación</i>		
Fuerte	Los factores que influyen en la fuerza de la recomendación incluyen la calidad de la evidencia, la importancia presumida de la evolución de los pacientes y el coste	1
Débil	Variabilidad en preferencias y valores, o mayor inseguridad; mayor probabilidad de realizar una recomendación débil La recomendación es realizada con menos seguridad: mayor coste o consumo de recursos	2

Subsahariana. La mayor parte de los casos en esa zona se hallan en relación con el virus de la hepatitis B (VHB), asociado o no a aflatoxina, y la incidencia excede los 15 casos/100.000 hab/año⁴. El sur de Europa, incluyendo España, presenta una incidencia intermedia, de 5-10 casos/100.000 hab/año, y finalmente, el norte de Europa y América tienen la menor incidencia, aproximadamente de 5 casos/100.000 hab/año^{5,6}. En ambas zonas desempeñan un papel predominante la infección por virus de la hepatitis C (VHC)⁷ y el alcoholismo⁸. No obstante, en los últimos años se han evidenciado ciertos cambios epidemiológicos en diversas áreas^{9,10}. Así, en países donde la infección crónica por el VHB es la principal causa de CHC, como Taiwán, la incidencia ha descendido debido a la implementación universal de la vacunación contra el VHB^{11,12}. Por el contrario, la incidencia de CHC ha aumentado en países como el Reino Unido¹³, Canadá¹⁴ y los EE. UU.¹⁵, reflejando probablemente la diseminación de la infección crónica por el VHC. Finalmente, aquellos países en los que la epidemia por VHC apareció más tempranamente, como Japón, la incidencia ha alcanzado su meseta¹⁶. En España, el VHC constituye en el momento actual el principal factor de riesgo asociado a la aparición de CHC, y aunque los datos son heterogéneos, dado que en muchas ocasiones las metástasis hepáticas son registradas como tumores hepáticos primarios, existen evidencias de que la incidencia de CHC ha aumentado en los últimos años^{17,18}.

En todas las áreas geográficas el riesgo de CHC varía según el grado de afectación hepática, siendo menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis significativa, incrementándose a 3-7% anual cuando el paciente desarrolla cirrosis⁷. El riesgo relevante se adquiere al establecerse la cirrosis hepática y es obvio que la intensidad de la inflamación hepática (relacionada con carga viral o genotipo) es la responsable del proceso crónico de necrosis/regeneración que evoluciona a cirrosis, y por tanto, este es el parámetro que debe utilizarse para establecer la adquisición de riesgo clínicamente significativo. En este sentido, una vez instaurada la cirrosis hepática, el riesgo de desarrollo de CHC se mantiene a pesar de obtener una respuesta viral persistente tras tratamiento, posiblemente debido al daño estructural y molecular que ya presenta el hígado a pesar de la eliminación de la infección¹⁹⁻²¹. Por tanto, cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática (hemocromatosis hereditaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune) debe considerarse un factor de riesgo para CHC. En los últimos años se ha demostrado que la diabetes mellitus²²⁻²⁵ y otros factores asociados al síndrome metabólico como la obesidad o la dislipidemia²⁶⁻³⁰ se asocian a incremento de muerte relacionada con CHC, al igual que el tabaquismo^{31,32}. El consumo de café disminuye el riesgo³³⁻³⁵, mientras que los suplementos vitamínicos, la soja o elementos de la medicina alternativa no tienen ninguna eficacia preventiva. Estudios preliminares muestran que el uso prolongado de metformina en pacientes diabéticos³⁶ o de propranolol en pacientes infectados por el VHC³⁷ podría asociarse a un descenso de la incidencia de

CHC. Asimismo, una reciente revisión sistemática y metaanálisis ha mostrado que el uso de estatinas se asocia a una reducción de la incidencia de CHC³⁸. Son precisos estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos y poder realizar una recomendación sobre el uso de estos agentes como preventivos del desarrollo de CHC. Por último, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes afectados de infección crónica por VHB y/o VHC parece que condiciona una progresión de la enfermedad hepática más rápida^{39,40} y en los últimos años se han comunicado datos que indican que la incidencia del CHC podría estar aumentando en los pacientes coinfectados⁴¹⁻⁴⁴.

La prevención eficaz de la muerte por CHC debe conseguirse evitando la adquisición de factores de riesgo. La vacuna frente al VHB ha demostrado su eficiencia¹², mientras que la infección por VHC, la ingesta de aflatoxina, el consumo de alcohol o el síndrome metabólico pueden prevenirse mediante campañas dirigidas a mejorar las condiciones socio-sanitarias de los ciudadanos y promoción de hábitos de vida saludables. Si el factor de riesgo ya se ha adquirido, la única opción preventiva es evitar la progresión a cirrosis mediante la administración de tratamiento antiviral^{20,45} y el abandono de los hábitos que implican riesgo aumentado. Varios estudios han demostrado que la replicación del VHB incrementa el riesgo de CHC⁴⁵⁻⁴⁹, por lo que el tratamiento antiviral debería traducirse en la disminución de la progresión de la enfermedad hepática y por tanto reducir el desarrollo de CHC a largo plazo²¹. Respecto al uso de interferón en la infección por el VHC, si el tratamiento antiviral no logra erradicar la infección viral o inhibir de forma persistente la replicación viral, no será capaz de evitar de forma eficaz la evolución a cirrosis con riesgo de CHC^{50,51}. La disponibilidad en la actualidad de un tratamiento eficaz contra el VHC probablemente determinará una disminución sustancial de la incidencia del CHC en nuestro país en los próximos años. Por tanto, la prevención primaria del CHC es la medida más eficaz.

Recomendaciones:

1.- La vacunación universal contra el VHB reduce la incidencia de CHC (evidencia 2D, recomendación 1A).

2.- En pacientes con hepatitis crónica, los tratamientos antivirales están recomendados ya que han demostrado ser capaces de prevenir la evolución a cirrosis y, por tanto, prevenir el desarrollo de CHC (evidencia 1A, recomendación 1A).

3.- Una vez establecida la lesión hepática oncogénica (cirrosis, o incluso sin alcanzar la cirrosis en pacientes con infección por el VHB), la eliminación del agente etiológico disminuye, pero no elimina, el riesgo de aparición de CHC (evidencia 1D, recomendación 2B).

Diagnóstico precoz

El cribado en oncología se define como la realización de un test de forma repetida con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada a la neoplasia⁵². En nuestro medio, más del 80% de los pacientes afectados de CHC presentan una cirrosis hepática

subyacente y en la actualidad el desarrollo de CHC supone una de las principales causas de muerte en pacientes con cirrosis⁵³. Teniendo en cuenta que la única posibilidad de aplicar tratamientos con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase asintomática⁵⁴ y dado que esta opción es únicamente factible si se efectúa cribado de la población en riesgo, se recomienda explorar periódicamente a los pacientes con cirrosis mediante ecografía (US) abdominal. Diversos estudios de cohortes^{55–57} y estudios de coste-eficacia^{58–60} refuerzan la utilidad de establecer seguimiento mediante US cada 6 meses. Sin embargo, el beneficio de las técnicas de cribado debería ser evaluado mediante estudios prospectivos y aleatorizados ya que los estudios no controlados están afectados de diferentes sesgos⁶¹. Se dispone de un único estudio prospectivo y aleatorizado efectuado en China. Incluyó a 18.816 pacientes con infección crónica por VHB y los aleatorizó a recibir cribado mediante ecografía cada 6 meses mediante US abdominal y determinación de alfa-fetoproteína (AFP) cada 6 meses versus no cribado. A pesar de la baja adherencia (< 60%), la supervivencia de los pacientes incluidos en el programa de cribado fue del 66% a un año, del 53% a 3 años y del 46% a 5 años versus 31, 7 y 0%, respectivamente, en pacientes sin cribado⁶². La eficacia del programa se relacionó con la capacidad de la US, mientras que la determinación de AFP no fue eficiente⁶³. La realización de un nuevo ensayo clínico de validación en países desarrollados no es viable; la US es parte de la evaluación rutinaria de los pacientes afectados de hepatopatía crónica y la percepción de beneficio del cribado por parte de los facultativos y los pacientes impide el reclutamiento⁶⁴. Con toda la evidencia disponible, existe consenso generalizado en recomendar la inclusión de los pacientes cirróticos que fueran a ser tratados en caso de ser diagnosticados de CHC en programas de cribado periódico. En general, deben considerarse para cribado los pacientes cirróticos en clase funcional Child-Pugh A y B. Los pacientes en clase B avanzada y C o con descompensaciones no identificadas por la clasificación Child-Pugh o por *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) que condicionan mal pronóstico vital (encefalopatía hepática recurrente, peritonitis bacteriana espontánea, malnutrición, etc.) deben evaluarse para trasplante hepático. En ellos la detección de CHC no cambiará la indicación de trasplante, a menos que se excedan los criterios de inclusión en lista de espera y el CHC constituya una contraindicación para el trasplante. Dado que en estos pacientes el trasplante se debe considerar por insuficiencia hepática con mal pronóstico a corto plazo, la detección de CHC y su posible tratamiento no tendrá impacto clínicamente significativo en la supervivencia. Por tanto, en este subgrupo de pacientes no tiene sentido efectuar cribado para detección precoz si el trasplante no es factible.

Intervalo de exploración

Los datos referentes a velocidad de crecimiento tumoral y progresión hasta un tamaño detectable por técnicas de imagen son limitados. Series antiguas muestran que el tiempo para doblar volumen tumoral oscila entre 2 y 4 meses^{65,66} y estos resultados aportan la base racional para efectuar cribado cada 6 meses. Asimismo, este intervalo fue el que se utilizó en el único ensayo clínico aleatorizado que ha demostrado el beneficio del cribado de CHC en pacientes con hepatopatía crónica⁶². En Japón se recomienda un intervalo de 3–4 meses⁶⁷ y algunos autores mantienen que los pacientes de alto riesgo deberían examinarse más frecuentemente. No obstante, no existen datos que demuestren que mayor riesgo se asocia a mayor velocidad de crecimiento tumoral. Un estudio reciente evidencia que un intervalo de 12 meses entre exploraciones se asocia a menor supervivencia y menor capacidad de detección que el intervalo de 6 meses⁶⁸, y un ensayo clínico aleatorizado realizado en Francia en 1.200 pacientes cirróticos concluyó que el cribado mediante ecografía cada 3 meses no mejora el diagnóstico ni el tratamiento

del CHC respecto a realizarlo cada 6 meses⁶⁹. Finalmente, estudios coste-eficacia muestran que el intervalo de 6 meses es más coste-eficaz respecto otras alternativas⁷⁰. Por lo tanto, con la evidencia científica actual se considera que el intervalo recomendado debe ser 6 meses.

Instrumentos para cribado

Las técnicas de cribado de CHC pueden dividirse en radiológicas y serológicas. La prueba radiológica recomendada es la ecografía abdominal. Se trata de una técnica no invasiva, aceptada por la población, con una sensibilidad del 60–80% y una especificidad superior al 90% para la detección precoz de CHC⁷¹. Además se dispone de una estrategia diagnóstica bien definida tras la detección de un nódulo sospechoso de CHC. Por tanto, la ecografía abdominal, realizada por personal experto, es actualmente la técnica de cribado más adecuada para la detección precoz de CHC. En la práctica clínica real un relevante número de pacientes no se diagnostican en estadios iniciales debido a la aplicación deficiente de programas de cribado o a la falta de detección de la lesión^{72–74}. Con objeto de asegurar el conocimiento y experiencia para efectuar cribado basado en ecografía, sería importante considerar el establecimiento de programas de formación para certificar la capacitación para llevar a término esta actividad. La realización de tomografía computarizada (TC) como técnica de cribado debe desaconsejarse por el riesgo asociado a la irradiación⁷⁵ así como por motivos de coste-eficacia y menor disponibilidad. Este aspecto también afecta a la resonancia magnética (RM).

Respecto a las pruebas serológicas, en la actualidad se dispone de multitud de marcadores tumorales. El más evaluado ha sido la AFP, que hasta hace poco tiempo era la única herramienta disponible. Sin embargo, la AFP ha mostrado un bajo rendimiento dado que sus valores en muchos casos son normales en tumores iniciales⁷⁶ y es bien sabido que los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de CHC^{77,78}. Diferentes análisis retrospectivos que evalúan el rendimiento diagnóstico mediante curvas ROC han mostrado que usando diferentes puntos de corte, entre 10–20 ng/ml considerados como óptimos para realizar cribado, la sensibilidad es del 60% y la especificidad del 80%^{79–81}. Cuando se consideran estudios prospectivos donde específicamente se evalúa el rendimiento diagnóstico de las pruebas de cribado, la AFP con el mismo punto de corte muestra una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad del 79%⁷⁶. Un estudio retrospectivo ha mostrado que el incremento progresivo de AFP sería de mayor utilidad⁸², pero debe validarse prospectivamente. Además, no se dispone de ningún estudio que establezca que el incremento de AFP debe llevar a sospechar un CHC si la US es negativa. En este sentido, estudios en explantes demuestran que puede no existir CHC aunque la AFP supere 500 ng/ml⁸³. Por último, existe una correlación entre niveles de AFP y estadio tumoral, siendo la AFP simplemente un marcador de enfermedad avanzada. Por tanto, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz para detección precoz y debe desaconsejarse su uso^{84,85}. Se han propuesto otros marcadores como la fracción de AFP ligada a lectina^{80,86}, des-gamma-carboxi protrombina⁸⁰, *Golgi protein-73*⁸⁷, *glypican-3*⁸⁸ o *Dickkopf-1*⁸⁹, pero presentan los mismos defectos que la AFP y en general no pueden competir con la fiabilidad de la US.

Candidatos a cribado de carcinoma hepatocelular

Dado que el principal factor de riesgo de CHC es la presencia de cirrosis, deben considerarse candidatos a cribado todos los pacientes con cirrosis independientemente de la etiología. En pacientes afectados de hepatopatía crónica por VHC con cirrosis establecida, la obtención de respuesta viral persistente tras tratamiento no

elimina el riesgo de desarrollar CHC²⁰. Por tanto, en estos pacientes también se debería recomendar cribado de CHC. En pacientes con hepatitis crónica por VHB, el cribado se considera coste-eficaz si el riesgo de CHC es superior a 0,2%/año. En este escenario son necesarios modelos coste-beneficio para valorar la indicación de cribado. La incidencia de CHC en adultos asiáticos o africanos con infección activa por VHB, con o sin historia familiar de CHC, excede claramente este punto de corte⁴⁶, mientras que la incidencia de CHC oscila del 0,1-0,4%/año en pacientes occidentales⁹⁰. La carga viral también se asocia a un aumento del riesgo de CHC; en pacientes asiáticos, niveles de ADN del VHB superiores a 10.000 copias/ml se asocian a un riesgo de CHC superior al 0,2%⁴⁶. Respecto al VHC, estudios recientes de EE. UU. y Japón evidencian que existe riesgo de desarrollar CHC en pacientes con fibrosis en puente en ausencia de cirrosis^{91,92}. Dado que la transición desde fibrosis avanzada a cirrosis no puede definirse correctamente, existe acuerdo para ofrecer cribado de CHC a esta población. La elastografía hepática parece ser una herramienta útil capaz de estratificar a pacientes con diferente riesgo de desarrollar CHC⁹³⁻⁹⁷; esta herramienta permite determinar de forma no invasiva la presencia de fibrosis avanzada⁹⁸, estando los valores más elevados asociados a la presencia de hipertensión portal^{99,100}, y por tanto, identificar a aquellos pacientes con riesgo elevado de desarrollar CHC en los que el cribado sería coste-eficaz. No obstante, mientras que valores altos de elastografía indican cirrosis e hipertensión portal, la distinción entre fibrosis avanzada y cirrosis hepática sin hipertensión portal debe validarse. Recientemente se ha sugerido que es posible estratificar el riesgo mediante estudios genéticos^{101,102} y que esta información se podría asociar a los parámetros clínicos anteriormente discutidos.

Los pacientes con cirrosis hepática alcohólica no presentan un riesgo de desarrollo de CHC homogéneo. Estudios del norte de Europa reportan una incidencia reducida, pero datos del resto del mundo, incluyendo Francia¹⁰¹ y España, indican lo contrario¹⁰³. En el caso de la cirrosis biliar primaria, se ha establecido una incidencia de 3,4 casos/1.000 pacientes/año y los principales factores predictivos de desarrollo de CHC son la ausencia de respuesta bioquímica tras tratamiento médico¹⁰⁴ y la presencia de un estadio IV de la enfermedad¹⁰⁵. Por último, existe escasa información respecto al riesgo de CHC en pacientes afectados de NASH, particularmente en aquellos que aún no han desarrollado cirrosis, por lo que no es posible realizar ninguna recomendación de cribado en esta población. A pesar de que no existen valores del porcentaje de pacientes con NASH que desarrollan CHC, probablemente aquellos que ya han desarrollado una cirrosis deberían ser considerados para cribado. El mismo concepto se aplica a hemocromatosis hereditaria y otras entidades que evolucionan a cirrosis.

Recomendaciones:

4.- *Los pacientes afectados de cirrosis hepática deben ser considerados para participar en programas de cribado (evidencia 1B, recomendación 1A/B).*

5.- *La técnica de cribado más adecuada es la ecografía abdominal realizada por personal experto (evidencia 2B, recomendación 1B).*

6.- *No se recomienda el uso de AFP como técnica de cribado (evidencia 3D, recomendación 2B).*

7.- *La ecografía abdominal de cribado se debe realizar cada 6 meses. El intervalo de cribado no necesita ser acortado en pacientes con mayor riesgo de desarrollar CHC (evidencia 2B, recomendación 2B).*

Diagnóstico de carcinoma hepatocelular

En un paciente afecto de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado mediante US sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10 mm⁷⁶. Por tanto, si el nódulo detectado supera este límite, es recomendable realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico concluyente. El CHC presenta una vascularización predominantemente arterial¹⁰⁶,

a diferencia del parénquima hepático en donde la vascularización es mixta: arterial y portal. Esto determina un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía (*washout* en la literatura anglosajona). Este patrón ha mostrado ser específico para el diagnóstico de CHC cuando se ha correlacionado con el análisis anatomopatológico de explantes, piezas de resección quirúrgica o biopsias percutáneas^{76,107-113}. Desde la primera propuesta de diagnóstico no invasivo del CHC mediante técnicas de imagen realizadas en la conferencia de consenso de la EASL celebrada en 2000 en Barcelona¹¹⁴, estos criterios se han ido refinando. Así, para registrar el patrón dinámico como específico de CHC debe detectarse hipervascularización en fase arterial seguido de lavado precoz en la fase venosa portal y/o de equilibrio. De acuerdo con estos nuevos criterios, es posible establecer el diagnóstico no invasivo de CHC si un nódulo > 1 cm en un hígado afecto de hepatopatía crónica muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa en una técnica de imagen dinámica (RM o TC con contraste). El uso de contraste órgano-específico (ácido gadoxético) se halla pendiente de validación en cuanto a especificidad. Si el patrón vascular no es típico o el nódulo no muestra captación de contraste, el diagnóstico concluyente de CHC debe basarse en anatomía patológica. Finalmente, en el caso de nódulos < 1 cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna⁷⁶ y la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante una ecografía cada 3-4 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, para entonces emplear los criterios anteriores (fig. 1). Estos criterios no invasivos basados en la detección del patrón vascular específico de CHC han sido validados externamente en Europa^{76,110,111}, EE. UU.¹¹² y Asia¹¹⁵ y son solo aplicables en pacientes afectados de hepatopatía crónica. En el caso de pacientes sin cirrosis establecida y/o ausencia de enfermedad hepática crónica por infección por VHB, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesario un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico concluyente. La detección de otros parámetros de imagen como la presencia de grasa intralesional, hipointensidad en fases venosas de forma aislada o la presencia de pseudocápsula no aumenta significativamente el rendimiento diagnóstico¹¹⁶. Recientemente, el *American College of Radiology (ACR, «Colegio Americano de Radiólogos»)* ha propuesto un sistema para la estandarización de la realización, recogida de datos e interpretación de los exámenes de TC y RM hepáticas en pacientes en riesgo de desarrollar CHC. Este sistema, conocido como *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)*, fue publicado *online* en 2011 y actualizado en 2014¹¹⁷. LI-RADS categoriza las observaciones en 6 grandes categorías: LR-1 (definitivamente benigno), LR-2 (probablemente benigno), LR-3 (probabilidad intermedia para CHC), LR-4 (probablemente CHC), LR-5 (definitivamente CHC) y *other malignancies* (OM, lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas diferentes al CHC). Una reciente evaluación prospectiva del sistema LI-RADS en una cohorte de pacientes con nódulos únicos menores de 20 mm de nueva aparición detectados mediante ecografía demostró que el 69% de las lesiones categorizadas como LR-3 fueron CHC y que el criterio LR-4 era tan eficaz como el LR-5 para el diagnóstico de CHC, por lo que uniendo ambas categorías se conseguiría aumentar la sensibilidad sin afectar la especificidad¹¹⁸. De acuerdo con estos resultados, se ha propuesto considerar como LR-5 cualquier nódulo detectado por ecografía que muestre el patrón vascular específico de CHC¹¹⁹. Las secuencias de difusión han mostrado potencial utilidad para el diagnóstico de CHC, pero hasta la fecha no existen estudios prospectivos que demuestren un claro aumento del rendimiento diagnóstico^{120,121}. Por último, en los últimos años se ha investigado la utilidad de los contrastes órgano-específicos para el diagnóstico del CHC¹²². Aunque se han descrito resultados prometedores^{123,124} y algunas sociedades científicas han introducido su uso para el

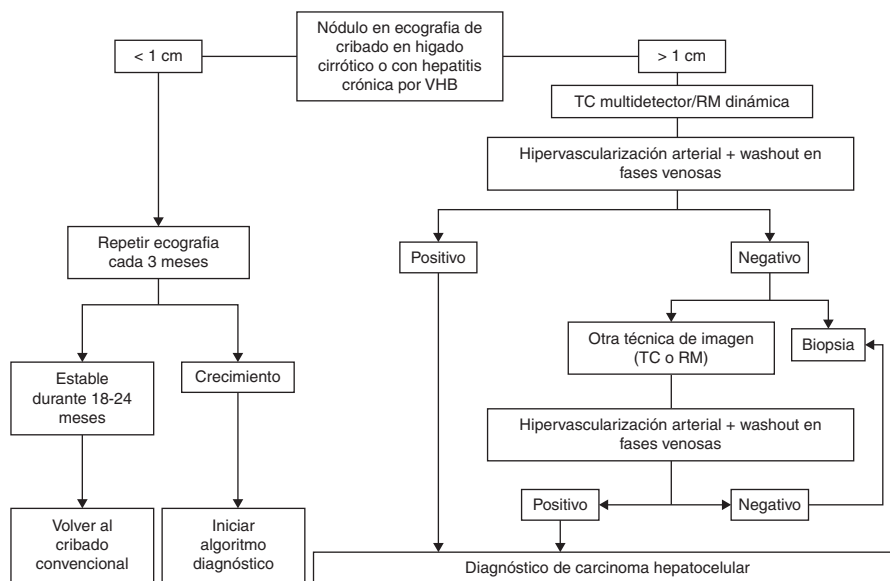


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para el estudio de un nódulo hepático detectado en una ecografía abdominal. Adaptada de Bruix y Sherman².

diagnóstico no invasivo del CHC⁶⁷, hasta la fecha no existen publicados estudios prospectivos que hayan demostrado superioridad de los contrastes órgano-específicos. La ecografía con contraste es una técnica muy extendida en el manejo de pacientes con CHC. Sin embargo, su utilidad diagnóstica ha sido cuestionada por su incapacidad para diferenciar el CHC del colangiocarcinoma intrahepático^{125,126}, a diferencia de la RM¹²⁷ y la TC¹²⁸ que sí permiten su diferenciación. Además, independientemente del resultado de la ecografía con contraste, se tiene que realizar una RM o una TC para confirmar el diagnóstico y completar la estadificación¹²⁹. Por estos motivos la ecografía con contraste no se ha mantenido como técnica de imagen para establecer el diagnóstico de CHC¹³⁰.

A pesar del perfeccionamiento de las técnicas de imagen, en un número relevante de casos es preciso llevar a cabo una punción del nódulo hepático para llegar al diagnóstico de CHC. Sin embargo, la realización de una punción en un nódulo hepático en un paciente cirrótico no siempre es posible. En algunos casos la presencia de ascitis o de alteraciones de la coagulación contraindican este procedimiento, y en otros casos, su localización en el hígado dificulta el acceso percutáneo o no se logra identificar por US a pesar de haberlo sido por RM. Además, el rendimiento diagnóstico de una biopsia en estos nódulos de pequeño tamaño no es óptimo, pues presenta una tasa de falsos negativos cercana al 30%^{76,131}. Ello puede depender de un error de muestreo y de la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre nódulos displásicos y CHC muy iniciales mediante la escasa muestra obtenida a través de una biopsia percutánea¹⁰⁶. Por tanto, ante una biopsia negativa no se puede descartar el diagnóstico de CHC y se debe valorar la necesidad de obtener una nueva biopsia. Respecto a la técnica para la obtención de material para análisis anatomopatológico, no existe ningún estudio que haya comparado adecuadamente el rendimiento de la punción-aspiración con aguja fina con la punción con aguja de corte, por lo que no se puede realizar una recomendación generalizada. La citología posee un elevado rendimiento diagnóstico, pero si se pretende analizar la disposición arquitectural, el examen de bloque celular o «mini-biopsia» puede aportar información valiosa. La utilidad de realizar una biopsia del hígado no tumoral es controvertida.

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de las vías moleculares que determinan la aparición de CHC, lo que ha permitido evaluar técnicas de biología molecular que

potencialmente ofrecerían nuevas herramientas diagnósticas. Se han propuesto diferentes firmas diagnósticas basadas en expresión génica¹³² y también tinciones inmunohistoquímicas que reflejarían esta diferente expresión a nivel proteico¹³³⁻¹³⁵. Cabe destacar el panel compuesto por *glypican 3*, *heat-shock protein 70* y *glutamine synthetase*, inicialmente evaluado en tumores obtenidos tras resección quirúrgica o trasplante hepático¹³³ y validado posteriormente en muestras obtenidas mediante biopsia percutánea^{134,136}. Cuando la tinción es positiva para 2 de estas proteínas se puede asegurar el diagnóstico, pero el panel inmunohistoquímico no sustituye a la evaluación experta y debería reservarse para confirmar la sospecha diagnóstica de CHC, en particular en aquellas muestras con material escaso o para patólogos con poca experiencia en la evaluación de tumores hepáticos¹³⁶. Por último, algunos autores han alertado sobre el riesgo de diseminación local (*seeding*) tras punción de estos nódulos. Sin embargo, la incidencia de esta complicación es muy baja, inferior al 0,1%^{137,138}, y siempre se debe valorar este riesgo frente a la posibilidad de aplicar tratamientos invasivos ante lesiones falsamente diagnosticadas de CHC por pruebas de imagen no concluyentes⁸³. Existe controversia sobre la recomendación de realizar biopsias para confirmación diagnóstica con la finalidad de obtener material histológico que permita evaluar diferentes marcadores moleculares. Aunque es indiscutible la necesidad de obtener muestras para poder avanzar en el conocimiento de las vías moleculares asociadas al CHC, dado que las técnicas radiológicas permiten confirmar el diagnóstico de CHC en un relevante número de pacientes, la obtención sistemática de biopsias debería realizarse en el contexto de un proyecto de investigación con el consentimiento informado del paciente y la aceptación por parte de los comités éticos de cada centro¹³⁹.

Finalmente, el uso de AFP como herramienta diagnóstica presenta un rendimiento muy bajo^{76,115,140}. Diferentes neoplasias como el colangiocarcinoma o metástasis de origen gastrointestinal pueden presentar elevaciones de AFP^{79,115,141,142}. Por tanto, a pesar de encontrar unos niveles elevados de AFP de cualquier magnitud, si la masa hepática no presenta un patrón vascular específico por imagen, se debe realizar una biopsia confirmatoria.

Recomendaciones:

8.- Los nódulos < 1 cm detectados mediante ecografía de cribado deben ser seguidos mediante una ecografía cada 3-6 meses. Si tras 2 años no se detecta crecimiento, se debe volver al cribado habitual cada 6 meses (evidencia 3D, recomendación 2B).

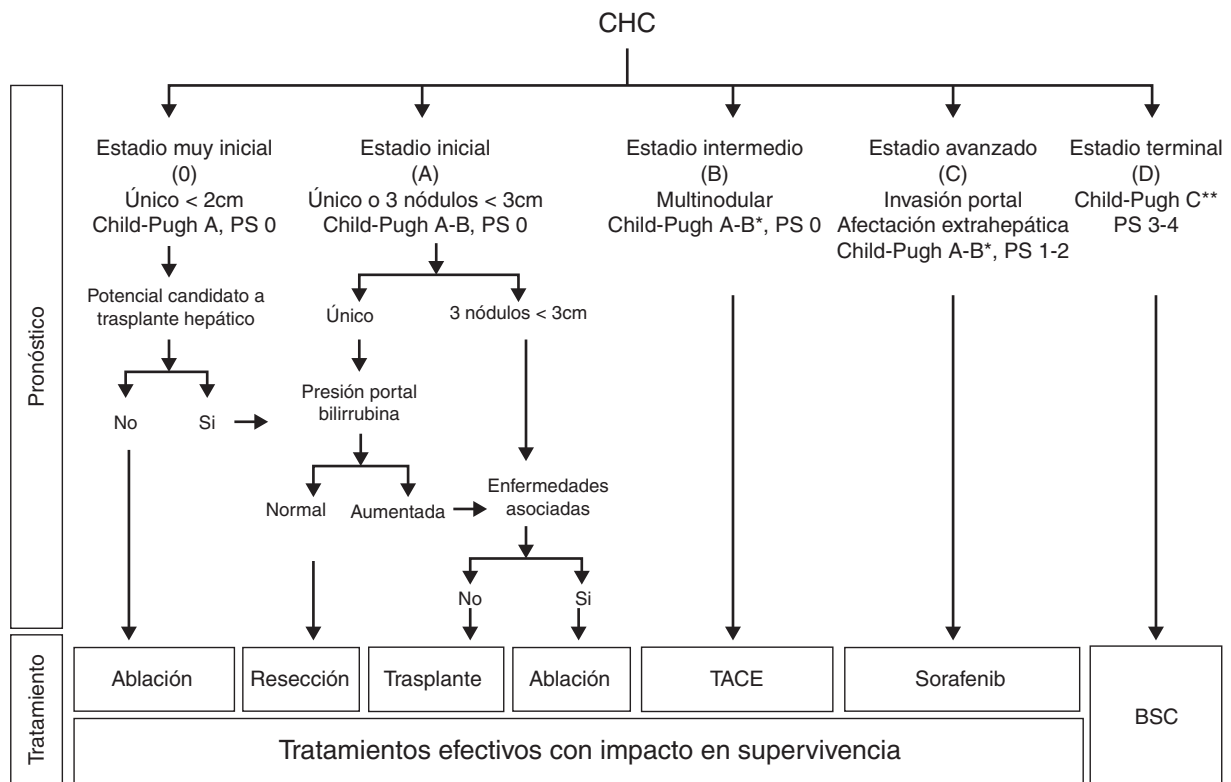


Figura 2. Sistema de estadificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC). BSC: best supportive care; CHC: carcinoma hepatocelular; PS: performance status.
 * La clasificación Child-Pugh no identifica a todos los pacientes con disfunción hepática grave que precisan considerar la opción de trasplante hepático.
 ** Pacientes con cirrosis en estadio terminal debido a disfunción hepática grave (Child-Pugh C o estadios más iniciales con episodios predictores de mal pronóstico, puntuación MELD elevada) deben considerarse para trasplante hepático. En estos pacientes, la presencia de un CHC puede suponer una contraindicación para trasplante hepático si excede los criterios de inclusión.
 Adaptada de Bruix et al.¹⁶⁸.

9.- Los nódulos ≥ 1 cm detectados mediante ecografía en pacientes cirróticos pueden ser diagnosticados de CHC sin necesidad de obtener una confirmación histológica si presentan una captación de contraste en fase arterial seguido de lavado en fases venosas en una técnica de imagen (TC y RM dinámicas) (evidencia 2D, recomendación 1A).

10.- Si el patrón vascular no es específico de CHC se debe recomendar una punción diagnóstica del nódulo (evidencia 2D, recomendación 1A).

11.- Si el análisis patológico es negativo, no se puede descartar el diagnóstico de CHC. Se debe valorar la realización de una nueva punción diagnóstica o seguimiento estrecho de la lesión (evidencia 2D, recomendación 1A).

12.- En el caso de pacientes sin cirrosis establecida, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesaria la realización de una punción para obtener el diagnóstico (evidencia 2D, recomendación 2A).

13.- La determinación de AFP no es útil para el diagnóstico de CHC (evidencia 2D, recomendación 2A).

Evaluación pronóstica

Una vez obtenido el diagnóstico, es necesario realizar el estudio de extensión de la enfermedad y una valoración pronóstica. Con ello es posible informar al paciente y a los familiares sobre la expectativa de vida, elegir el tratamiento más adecuado y evaluar su respuesta. El pronóstico de los tumores sólidos depende fundamentalmente del estadio tumoral. Sin embargo, dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática, y que el grado de alteración de la función hepática determina las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del CHC, es imprescindible considerar conjuntamente

el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. Existen diferentes puntuaciones/clasificaciones que evalúan el grado de disfunción hepática como la clasificación Child-Pugh¹⁴³ o el sistema MELD¹⁴⁴. Recientemente, un estudio multicéntrico ha propuesto una nueva puntuación que incluye los valores de albúmina y bilirrubina y ofrece un método simple, objetivo y con gran capacidad discriminatoria para evaluar el grado de disfunción hepática en pacientes afectados de CHC¹⁴⁵. Finalmente, la presencia de síntomas relacionados con cáncer evaluados adecuadamente mediante escalas validadas como la clasificación ECOG performance status¹⁴⁶ o el índice Karnofsky¹⁴⁷ ha mostrado un gran valor pronóstico, y al igual que el grado de reserva funcional hepática, determina la aplicabilidad de los diferentes tratamientos disponibles. Por tanto, aquellos sistemas pronósticos que tienen en cuenta una única dimensión de la enfermedad (extensión tumoral, función hepática o la presencia de síntomas asociados a cáncer) son inexactos y únicamente son útiles para detectar enfermedad terminal. En la última década han aparecido múltiples sistemas de estadificación que tienen en cuenta factores asociados a la extensión tumoral y a la función hepática¹⁴⁸⁻¹⁶². Lamentablemente, la mayoría de ellos no tienen en cuenta la presencia de síntomas^{148,155,157,159,161,163} o evalúan la extensión tumoral de forma imprecisa¹⁵⁷. El único que vincula estadificación con tratamiento y que además ha sido validado externamente¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ es el sistema Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC). Desde su publicación original en 1999¹⁵⁰, el sistema se ha ido perfeccionando hasta su última versión en 2016¹⁶⁸. Por su reconocida capacidad predictiva y su utilidad en el proceso de decisión de tratamiento ha sido el sistema recomendado por la AASLD², por la EASL³, la World Gastroenterology Organisation¹⁶⁹ y la European Society of Medical Oncology¹⁷⁰, así como por diferentes paneles de expertos involucrados en el manejo del CHC^{171,172}.

El sistema BCLC incluye variables asociadas al estadio tumoral, función hepática y presencia de síntomas y establece el pronóstico de acuerdo con 5 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento (fig. 2). El estadio muy inicial (estadio 0) constituye un grupo con especial buen pronóstico que incluye a pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A), totalmente asintomáticos, que presentan tumores únicos < 2 cm sin invasión vascular ni diseminación. Este estadio muy inicial correspondería al concepto de carcinoma *in situ*¹⁰⁶. En estos casos, la ablación percutánea ofrece una alta probabilidad de curación, con supervivencias similares a las obtenidas con la resección quirúrgica pero con menor coste y morbilidad, considerándose la primera opción terapéutica, particularmente en aquellos pacientes sin opciones futuras para trasplante hepático. El estadio inicial (estadio A) incluye pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) con un CHC solitario o un máximo de 3 nódulos hasta 3 cm de diámetro. Estos pacientes pueden ser tratados con intención curativa mediante resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático, con una supervivencia esperada a los 5 años entre el 50 y 75%. El estadio intermedio (estadio B) consiste en pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios anteriormente descritos, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática y estado general conservado. La supervivencia esperada sin tratamiento en este grupo de pacientes es del 49,6% (IC 95% 32-75%) a un año¹⁶⁷ y el único tratamiento que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia es la *transarterial chemoembolización* (TACE, «quimioembolización hepática»)¹⁷³⁻¹⁷⁵. Recientemente se ha propuesto una subclasificación del estadio B en 4 subgrupos de acuerdo con el estadio tumoral, presencia de síntomas y el grado de disfunción hepática¹⁷⁶. Lamentablemente, esta subclasificación incluye a pacientes con disfunción hepática grave que deberían evaluarse para trasplante hepático y en los que la presencia de un CHC constituye únicamente una contraindicación en caso de que la extensión tumoral exceda los criterios para poder ofrecer esta opción. Además, sugiere no distinguir entre PS 0 y PS 1 cuando estudios de los mismos autores demuestran la importancia de tener PS 1 en pacientes tratados mediante quimioembolización¹⁷⁷. Por último, debe señalarse que de acuerdo con el modelo BCLC los tumores únicos sin afectación de PS se deben considerar BCLC A, y muchos análisis y propuestas de reformar el modelo BCLC los incluyen equivocadamente como BCLC B. Teniendo en cuenta estas consideraciones, esta subclasificación no ha demostrado capacidad pronóstica discriminatoria en este grupo de pacientes¹⁷⁸. Los pacientes con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o extrahepática o con afectación leve del estado general son catalogados como estadio avanzado (estadio C). En este grupo de pacientes la supervivencia mediana es de 4-8 meses y el único tratamiento que hasta la fecha ha mostrado beneficios en términos de supervivencia es el sorafenib, con una supervivencia mediana de aproximadamente 11 meses^{179,180}. Por último, los pacientes que presentan afectación grave del estado general y/o función hepática comprometida (cirrosis Child-Pugh C o Child-Pugh B con descompensaciones asociadas a pésimo pronóstico como por ejemplo ascitis refractaria, encefalopatía hepática crónica/recurrente o peritonitis bacteriana espontánea) no candidatos a trasplante hepático corresponden al estadio D o terminal. En ellos la mediana de supervivencia es menor de 3 meses¹⁶⁷ y únicamente se debe indicar tratamiento sintomático.

Los recientes avances en el conocimiento de las vías moleculares que determinan la aparición y progresión del CHC han permitido definir diferentes patrones de expresión genética con posible significación pronóstica¹⁸¹⁻¹⁸⁷. Hasta el momento actual no se ha correlacionado ningún patrón molecular con un diferente pronóstico o que implique una decisión específica para seleccionar el mejor tratamiento. Por tanto, la investigación actual va dirigida a intentar integrar estos datos de expresión génica a los actuales sistemas de

evaluación y basar la predicción de supervivencia e indicación de tratamiento en el perfil molecular del paciente. Finalmente, en los últimos años se ha demostrado que existen parámetros identificados durante la evolución de la enfermedad que pueden determinar el pronóstico de la misma. Por ejemplo, en aquellos pacientes con CHC en estadio intermedio/avanzado tratados con sorafenib, el tipo de progresión radiológica determina, de forma estadísticamente independiente, la supervivencia posprogresión^{188,189}, siendo el desarrollo de un nuevo foco extrahepático o de invasión vascular tumoral la progresión radiológica asociada a peor supervivencia.

Recomendación:

14.- Para evaluar el pronóstico de CHC se ha de considerar no solo el estadio tumoral, sino también la función hepática y la presencia de síntomas. El sistema BCLC tiene en cuenta estos parámetros y es el único que relaciona la predicción pronóstica con la opción terapéutica recomendada (evidencia 2A; recomendación 1B).

Tratamiento del carcinoma hepatocelular

Hace décadas, el CHC se diagnosticaba habitualmente en una fase avanzada, cuando el paciente presentaba síntomas o experimentaba un empeoramiento de la función hepática. En este estadio no era posible realizar ningún tratamiento y, en la mayoría de los casos, el diagnóstico de CHC se consideraba un episodio terminal en el contexto de la cirrosis hepática. En los últimos años, gracias a la aplicación de programas de detección precoz, cada vez se diagnostica el CHC en fases más tempranas, cuando es posible aplicar tratamientos eficaces. Para obtener los mejores resultados, es imprescindible una correcta evaluación de la extensión tumoral y de la función hepática, para posteriormente realizar tratamiento en centros con adecuada experiencia. Por tanto, ante el diagnóstico o sospecha de CHC se recomienda remitir al paciente a centros de referencia con equipos multidisciplinares de hepatólogos, radiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos con experiencia en el manejo de esta enfermedad.

La valoración de la eficacia de un tratamiento debería basarse en ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis de datos individuales. Otras fuentes de evidencia, tales como ensayos clínicos no aleatorizados o estudios observacionales, son menos fiables. En el CHC, a diferencia de otras neoplasias prevalentes como el cáncer de pulmón, mama, estómago y colon-recto, únicamente una minoría de las opciones terapéuticas han sido correctamente evaluadas. La tabla 3 resume el nivel de evidencia científica que actualmente presentan las opciones terapéuticas evaluadas en el CHC⁵⁴.

En estadios iniciales es posible aplicar tratamientos con intención curativa. Estos son la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación. En estadio intermedio, el único tratamiento que ha demostrado aumento de supervivencia es la TACE cuando se aplica de acuerdo con los criterios recomendados. En el CHC avanzado el único tratamiento que ha demostrado hasta la fecha beneficio en términos de supervivencia es el sorafenib. Finalmente, en el estadio terminal se deben recomendar medidas paliativas. Obviamente, si un paciente en un estadio determinado no puede ser candidato a la opción terapéutica recomendada, debe plantearse la indicación del tratamiento de menor prioridad que corresponda a un estadio más avanzado (concepto conocido en inglés como *treatment stage migration*)⁵⁴.

Resección quirúrgica

La resección quirúrgica es la primera opción en aquellos tumores únicos que aparecen sobre hígados no cirróticos, en los que se puede realizar resecciones amplias con un riesgo bajo de complicaciones¹⁹⁰⁻¹⁹². Sin embargo, en nuestro medio, la mayoría de los CHC aparecen sobre una enfermedad hepática crónica, habitualmente en fase cirrótica. En este contexto, no es posible

Tabla 3
Evidencia científica de los tratamientos de CHC de acuerdo con la calidad del diseño del estudio

	Beneficio	Nivel de evidencia
Tratamientos quirúrgicos		
<i>Resección quirúrgica</i>	Incrementa supervivencia	3iiA
Terapias adyuvantes	Controvertido	1A-D
Sorafenib en adyuvancia	No incremento DFS	1iD
<i>Trasplante hepático</i>	Incrementa supervivencia	3iiA
Terapias neoadyuvantes	Respuesta terapéutica	3Diii
Tratamientos locoregionales		
<i>Tratamiento percutáneo</i>	Incrementa supervivencia	3iiA
Radiofrecuencia	Mejor control local	1iiD
Quimioembolización	Incrementa supervivencia	1iiA
Lipiodolización	Respuesta terapéutica	3iiDiii
Radiación interna (¹³¹ I, ⁹⁰ Y ⁰)	Respuesta terapéutica	3iiDiii
Tratamientos sistémicos		
<i>Sorafenib</i>	Incrementa supervivencia	1iA
<i>Compuestos hormonales</i>	No incrementa supervivencia	1iA
Tamoxifeno		
Antiandrógenos		
Seocalcitol		
<i>Quimioterapia sistémica</i>	No incrementa supervivencia	1iiA
<i>Inmunoterapia</i>	No incrementa supervivencia	1iiA
<i>Otros agentes sistémicos</i>	No incrementa supervivencia	1iA

CHC: carcinoma hepatocelular.

Clasificación de la evidencia científica adaptada de NCI (www.cancer.gov) (tabla 1a).

realizar resecciones amplias por el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria. Por tanto, esta opción terapéutica se ve limitada. En pacientes con cirrosis hepática descompensada, la resección quirúrgica está formalmente contraindicada y el tratamiento quirúrgico a considerar es el trasplante hepático siempre que no existan contraindicaciones por edad avanzada o comorbilidades. En aquellos pacientes con cirrosis compensada, es fundamental una evaluación cuidadosa de la función hepática con objeto de predecir qué supervivencia a largo plazo ofrece la resección y poder compararla con la que ofrecen otras opciones como el trasplante o la ablación. De este modo, se facilita ofrecer a cada paciente la opción con mejor supervivencia esperada¹⁹³. Los mejores candidatos a resección quirúrgica son aquellos pacientes con tumores únicos, que presentan una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante (HPCR)^{194,195}. La forma más precisa de evaluar la ausencia de HPCR es mediante la medición directa del gradiente de presión a nivel de la vena suprahepática¹⁹⁶, considerándose pacientes óptimos para resección quirúrgica a aquellos con gradiente inferior a 10 mmHg¹⁹⁴. La presencia de varices esofágicas o de ascitis confirman la existencia de HPCR. Sin embargo, la detección de esplenomegalia y recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³ no identifica de forma precisa la presencia de HPCR¹⁹⁷. En los últimos años se ha evaluado la determinación de la rigidez hepática mediante elastografía como herramienta para identificar HPCR y por tanto predecir supervivencia y disfunción hepática postresección quirúrgica^{100,198}. Un reciente estudio realizado en Barcelona demostró que valores de elastografía superiores a 21 kPa son altamente sugestivos de presencia de HPCR y valores inferiores a 13,6 kPa permiten descartarla¹⁰⁰. Lamentablemente, no existe ningún valor de corte unívoco y por el momento la elastografía solo permite clasificar correctamente la presencia o ausencia de HPCR en la mitad de los casos¹⁰⁰. La presencia de HPCR se asocia a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y el pronóstico a medio plazo se deteriora¹⁹⁹. Así, en tumores multifocales o en presencia de hipertensión portal, la resección puede ser técnicamente factible y la morbimortalidad inmediatamente aceptable. No obstante, la supervivencia a 5 años será del 50% o menor¹⁹⁵, y por tanto, los pacientes deben ser considerados para trasplante hepático si cumplen los criterios de selección. Si el

trasplante hepático no es factible, debe considerarse que la ablación percutánea posee una gran eficacia terapéutica en tumores de pequeño tamaño, y numerosos estudios han demostrado que la supervivencia puede ser similar a la obtenida mediante resección si se consigue una respuesta completa al tratamiento²⁰⁰⁻²⁰². Lo mismo se observa en tumores multifocales no tributarios de cirugía tratados con TACE en los cuales la mediana de supervivencia puede superar los 4 años²⁰³⁻²⁰⁵. Respecto al tamaño de la lesión en tumores únicos, no existe un punto de corte que contraindique la resección. La prevalencia de nódulos adicionales e invasión vascular aumenta en paralelo al tamaño tumoral, pero si tras efectuar TC o RM en un tumor de gran tamaño (> 5 cm) se confirma que está localizado, no se debe considerar que la cirugía se encuentre contraindicada. Pocos pacientes presentan este tipo de tumores expansivos sin diseminación, por lo que se deberá valorar a cada enfermo de forma personalizada. No obstante, cuanto mayor es el tamaño del tumor, mayor es el riesgo de invasión microvascular y satelitosis, con lo cual el riesgo de recidiva se incrementa²⁰⁶⁻²⁰⁸ y potencialmente se puede obtener igual o mejor supervivencia con otras alternativas.

A pesar de los avances en la capacidad diagnóstica, sigue existiendo una infravaloración de la extensión tumoral¹⁰⁹. Por ello, es imprescindible disponer de ecografía intraoperatoria con objeto de detectar nódulos entre 0,5-1 cm y optimizar la eficacia de la resección quirúrgica. Preferiblemente deberían hacerse resecciones anatómicas con un margen libre de enfermedad^{209,210}. Los beneficios de obtener un margen de resección se basan en la capacidad de eliminar posibles focos de diseminación tumoral en el tejido hepático peritumoral. Si el tumor es de muy pequeño tamaño (< 15 mm) y aún no ha alcanzado una invasividad significativa con potencial invasión vascular microscópica, la posibilidad de diseminación tumoral más allá del segmento resecado es muy baja y la resección anatómica no aportará beneficio. En tumores de mayor tamaño en los que es más factible que exista invasión vascular aunque no sea reconocible, la resección anatómica puede reducir el riesgo de recidiva. Finalmente, si ya existe invasión vascular microscópica, la probabilidad de diseminación a distancia es ya muy alta y, por tanto, una resección anatómica con márgenes libres puede que no tenga impacto en la recurrencia/supervivencia²¹¹. En estos pacientes rigurosamente seleccionados, intervenidos por equipos experimentados, la mortalidad perioperatoria en pacientes convencionales (no de alto riesgo en programas experimentales) debe ser inferior al 10%, la tasa de transfusión inferior al 1% y la supervivencia a los 5 años superior al 50%^{193,195}. Los avances en cirugía laparoscópica permiten un tratamiento quirúrgico menos invasivo y ofrecen los mismos resultados en cuanto a supervivencia con menor morbilidad perioperatoria y menor estancia hospitalaria^{212,213}. Su aplicación requiere una cuidadosa valoración de la resección a efectuar en función de la localización, y obviamente es necesario un entrenamiento específico.

Tratamiento adyuvante para prevenir la recidiva del carcinoma hepatocelular

A pesar de una estricta selección de los candidatos y de los excelentes resultados obtenidos en términos de supervivencia, la tasa de recidiva de la enfermedad es muy alta, pudiendo llegar al 70% a los 5 años²¹⁴. Se ha propuesto que el 60-70% de las recidivas corresponden a metástasis intrahepáticas no detectadas en el momento de la resección, y el 30-40% son CHC *de novo*^{209,215}. El primer tipo aparecería durante los 2 primeros años de seguimiento y sería frecuentemente multifocal. Sus principales factores de riesgo son la presencia de invasión microvascular o satelitosis y un bajo grado de diferenciación histológica^{195,207,209,210}. Por el contrario, los tumores metacrónicos serían de aparición tardía y habitualmente unifocales. No obstante, la clasificación entre CHC

metacrónico y recidiva por diseminación no se puede basar simplemente en el patrón de recidiva y el momento de aparición, dado que tumores con menor capacidad proliferativa o metastática, o hígados con menor capacidad de acoger metástasis pueden dar lugar a diseminación unifocal a largo plazo. Esta eventualidad se comprueba en la recidiva extrahepática más allá de los 2 años en pacientes tratados con trasplante hepático.

Dado que la presencia de invasión microvascular y/o satelitosis en el análisis histológico de la pieza quirúrgica se correlaciona con recidiva precoz y mal pronóstico, algunos grupos han propuesto valorar la inclusión del paciente en lista de trasplante hepático una vez conocida la diseminación en el segmento resecado, antes de la aparición de la recidiva^{208,216} y los resultados de esta estrategia son positivos²¹⁷. Se han evaluado múltiples tratamientos adyuvantes para prevenir la recurrencia tanto dirigidos a evitar la recidiva por diseminación (quimioembolización-lipiodolización^{218,219}, radiación intrahepática²²⁰, agentes sistémicos^{221,222} o inmunoterapia²²³), como para evitar las recidivas *de novo* (retinoides²²⁴ y el interferón)²²⁵⁻²²⁷. A pesar de los resultados iniciales esperanzadores, la eficacia de todas estas estrategias no ha sido reproducida por estudios más consistentes y en el momento actual no se pueden considerar parte de la práctica clínica habitual. Estudios recientes evaluando análogos de la vitamina K2²²⁸ o inhibidores de la heparinasa (PI-88)²²⁹ han resultado negativos. Por último, un estudio fase 3 multicéntrico aleatorizado ha evaluado el sorafenib versus placebo como tratamiento adyuvante tras ablación completa o resección hepática (estudio STORM), obteniendo también un resultado negativo²³⁰.

Recomendaciones:

15.- *La resección quirúrgica está recomendada en pacientes con CHC únicos sobre hígados no cirróticos o en pacientes cirróticos con función hepática preservada, bilirrubina normal y gradiente de presión portal inferior a 10 mmHg. Si se superan estos criterios, la supervivencia es significativamente menor (evidencia 2A, recomendación 1B).*

16.- *En el momento actual no existe ningún tratamiento adyuvante que haya demostrado eficacia para prevenir la recidiva (evidencia 1D, recomendación 2C).*

Trasplante hepático

En la década de los 80, los resultados obtenidos tras el trasplante hepático, con tasas de recidiva del 50% y supervivencia a los 5 años inferior al 40%, cuestionaron la aceptación del trasplante hepático como opción terapéutica válida para el CHC. Estos datos fueron la consecuencia de la selección de candidatos con neoplasias de gran tamaño o incluso con presencia de invasión vascular o diseminación extrahepática. Sin embargo, aquellos pacientes en los que se hallaba un CHC de forma incidental en el explante presentaban una mínima probabilidad de recidiva y una supervivencia comparable a la de los pacientes trasplantados sin CHC. Esta fue la base racional para demostrar que cuando se limitaba el trasplante hepático a pacientes con tumores únicos ≤ 5 cm o con un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática (criterios de Milán), se obtenía una supervivencia a los 4 años del 75% y una tasa de recurrencia del 8%²³¹. Estos resultados han sido validados por diferentes grupos²³²⁻²³⁵ y constituyen los criterios de trasplante hepático aceptados por la AASLD², UNOS/OPTN (www.optn.org), EASL/EORTC³, SETH²³⁶, y un panel de expertos internacional bajo el auspicio de diversas sociedades científicas directamente involucradas en el manejo del CHC¹⁷². Por tanto, el trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con CHC que no sean candidatos óptimos para resección quirúrgica, que no tengan ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que presenten un CHC dentro de los criterios de Milán⁵⁴.

La aplicabilidad del trasplante es limitada. El número de candidatos excede el número de órganos disponibles y, por tanto, existe un tiempo de espera entre la indicación y el trasplante. Durante este tiempo la neoplasia puede progresar y llegar a contraindicar la intervención. Esta circunstancia puede alcanzar al 25% de los pacientes si la espera es de 12 meses y, por tanto, la supervivencia de acuerdo con intención de tratamiento se ve significativamente deteriorada²³⁷. Se han propuesto las siguientes estrategias para disminuir el riesgo de progresión durante el tiempo de espera:

- Aumentar el número de donantes: Esta sería la estrategia más eficaz pero su impacto es limitado. A pesar de usar donantes de alto riesgo (hígados esteatósicos, edad avanzada, a corazón parado), o desarrollar el trasplante dominó, el número de candidatos sigue excediendo a los donantes disponibles. Ello lleva a considerar que una opción potencialmente más eficaz es el desarrollo de programas de trasplante a partir de donante vivo²³⁸. Esta última alternativa ha mostrado resultados similares al trasplante cadavérico²³⁹⁻²⁴⁵ y estudios de coste-eficacia han mostrado su utilidad cuando la lista de espera supera los 7 meses²⁴⁶. Sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica habitual en España es baja²⁴⁷. Además, se ha de considerar la posibilidad de morbimortalidad en el donante²⁴⁸ y la mayor tasa de complicaciones postoperatorias de origen biliar en el receptor, particularmente en aquellos centros con experiencia limitada²⁴⁹.

- Sistemas de priorización: El objetivo es trasplantar antes a aquellos pacientes con alta probabilidad de progresión durante el tiempo en lista y demorar a aquellos con enfermedad menos agresiva. En los últimos años se ha implantado el sistema MELD para pacientes con hepatopatía avanzada, y para los pacientes con CHC se ha propuesto otorgar unos puntos MELD que equilibrasen el riesgo de exclusión/muerte en lista de espera entre todas las categorías de pacientes en lista. Dado que la proporción de pacientes con hepatopatía avanzada y la intensidad de la misma no es estable ni homogénea entre diferentes áreas, la utilización de un mismo valor de puntos para los pacientes con CHC implica que la probabilidad de exclusión de la lista es difícilmente equiparable entre las distintas zonas geográficas. Esta heterogeneidad se ha constatado en EE. UU. donde hace años que se implantó este sistema²⁵⁰⁻²⁵². Por tanto, por el momento no se dispone de una estrategia de priorización óptima²⁵³.

- Aplicación de tratamientos durante el tiempo de espera: No existe ningún ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado que la aplicación de tratamientos locorregionales durante el tiempo de espera aumente la supervivencia. Sin embargo, diferentes estudios observacionales han sugerido que el tratamiento en lista mediante radiofrecuencia^{254,255} o TACE²⁵⁶⁻²⁵⁸ disminuye la tasa de exclusión y análisis de coste-efectividad han sugerido su utilidad cuando la lista de espera supera los 6 meses²⁵⁹. Por tanto, en aquellos centros donde el tiempo de espera excede este periodo está indicado considerar la realización de tratamiento locorregional. Probablemente, si el tiempo de espera supera los 18-24 meses, no existirá beneficio significativo de aplicar tratamiento dado que la probabilidad de progresión supera la probabilidad de éxito²⁶⁰.

A pesar de la falta de donantes, múltiples grupos han propuesto que se podrían expandir los criterios de inclusión en lista sin que se incrementa la tasa de recidiva ni se deteriore la supervivencia a largo plazo. Esta sugerencia se basa en que algunos pacientes en los que en el análisis del explante mostraba un CHC que excedía discretamente los criterios de Milán presentaban una supervivencia y una tasa de recidiva aceptable^{235,261-268}. Sin embargo, muchas de estas series incluyeron un bajo número de pacientes con criterio expandido, que se basaban en muchos casos en análisis retrospectivos, la definición de estadio tumoral se fundamenta en hallazgos en explante o en hallazgos de técnicas de imagen sin un criterio homogéneo en el momento de la inclusión, y no consideran ni registran la tasa de caída en lista. Por otra parte, existen estudios en los que

el análisis de los pacientes que exceden discretamente los límites de Milán demuestran una peor supervivencia^{269,270}. Por último, el tiempo de seguimiento es escaso, y por tanto, la supervivencia a 5 años de acuerdo con el principio de intención de tratamiento no es bien conocida. Además de estos datos, debe tenerse en cuenta que la expansión de criterios aumentará el número de pacientes en lista con lo que la escasez de donantes se incrementará, y por tanto, al mismo tiempo que se usan órganos en pacientes con una expectativa vital inferior, se dejará de trasplantar a pacientes con supervivencia postrasplante excelente. Análisis de coste-eficacia teniendo en cuenta el impacto que la expansión de criterios tendría en los programas de trasplante con escasez de órganos desaconsejan esta estrategia²⁷¹. Asimismo, algunos estudios recientes cuestionan los criterios de Milán y han propuesto diferentes criterios para optimizar la selección de los pacientes, basados en el cálculo del volumen tumoral total^{272,273}, determinación de AFP²⁷⁴⁻²⁷⁶ o asociación de ambas²⁷⁷, entre otros.

Otros grupos han mostrado que aquellos pacientes con CHC que excedan los criterios de Milán con respuesta objetiva tras la aplicación de un tratamiento locorregional (*downstaging*) presentan una excelente evolución tras la realización de un trasplante hepático²⁷⁸⁻²⁸³. Esta recomendación está fundamentada en que la respuesta al tratamiento con disminución del estadio tumoral podría ser un marcador de menos agresividad neoplásica, por lo que permitiría seleccionar aquellos pacientes con tumores que tendrían una evolución satisfactoria tras el trasplante hepático. Sin embargo, todas estas series incluyen un bajo número de pacientes²⁸⁴, la propuesta de expansión no es uniforme, los criterios de imagen para definir la extensión tumoral no están detallados, los tratamientos aplicados son heterogéneos, y la definición de *downstaging* no es homogénea. Finalmente, el seguimiento es escaso y no es factible establecer una recomendación.

Considerando la evidencia científica disponible en este momento, se recomienda no expandir los criterios de elegibilidad de trasplante hepático excepto que se realicen en áreas donde no exista escasez de donantes o en el contexto de un protocolo de investigación.

Finalmente, teniendo en cuenta la disponibilidad no restringida de órganos y el mínimo tiempo de espera cuando se considera el trasplante hepático de donante vivo, algunos autores han sugerido que los criterios de selección de pacientes con CHC para trasplante podrían ser expandidos^{239,285-289}. Esta propuesta no debe considerarse como práctica clínica convencional hasta que se establezca su eficacia en estudios de investigación con un número adecuado de casos analizados de acuerdo con intención de tratamiento desde el momento de su evaluación y con un seguimiento suficiente.

Recomendaciones:

17.- El trasplante hepático es una opción eficaz para pacientes que presenten un CHC que cumplan los criterios de Milán: tumor único ≤ 5 cm o hasta 3 nódulos < 3 cm (evidencia 2A, recomendación 1A).

18.- El trasplante hepático de donante vivo es una opción válida si el tiempo de espera es lo suficientemente largo para considerar que pueda existir riesgo de exclusión por progresión tumoral (evidencia 2A, recomendación 2B).

19.- No se puede realizar ninguna recomendación respecto a la expansión de los criterios de inclusión más allá de los criterios convencionales de Milán (evidencia 2B, recomendación 2B).

20.- El tratamiento locorregional preoperatorio puede considerarse cuando el tiempo de espera previsto es mayor de 6 meses (evidencia 2D, recomendación 2B).

Técnicas de ablación

La ablación percutánea es el tratamiento de elección de aquellos pacientes afectos de CHC en estadio inicial en los que la resección

quirúrgica no es posible y el trasplante hepático está contraindicado por enfermedad asociada. Al mismo tiempo, es una opción terapéutica para intentar evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera de trasplante hepático.

La ablación del tumor puede realizarse a través de la instilación de sustancias químicas, principalmente etanol y ácido acético, o mediante modificación de la temperatura intratumoral, como en el caso de la radiofrecuencia, crioablación, microondas o láser²⁹⁰. En el momento actual la *radiofrequency ablation* (RFA, «ablación mediante radiofrecuencia») constituye la técnica de referencia, mientras que la *percutaneous ethanol injection* (PEI, «inyección de alcohol») ha quedado reservada para indicaciones muy especiales por localización o para completar la ablación cuando existe mínima actividad residual. No obstante, debe señalarse que en tumores < 2 cm, la eficacia de la PEI no es diferente a la de la RFA²⁹¹, pero en tumores de mayor tamaño pierde su eficacia debido a la presencia de septos fibrosos intratumorales que impiden la correcta difusión del etanol²⁹²⁻²⁹⁴. La RFA posee mayor capacidad ablativa, obteniendo mayor tasa de respuestas que la PEI en tumores > 3 cm con menor número de sesiones²⁹⁵. Sin embargo, presenta como inconvenientes una mayor frecuencia y gravedad de efectos adversos²⁹⁶⁻²⁹⁸, mayor coste y una menor aplicabilidad ya que no se recomienda su uso en tumores subcapsulares ni adyacentes a la vesícula biliar, hilio hepático o corazón por riesgo de complicaciones, o en aquellos en íntimo contacto con vasos sanguíneos por un fenómeno de disipación de la energía térmica que dificulta la completa ablación de la lesión. En los últimos años se ha comparado directamente la ablación mediante PEI respecto a la RFA²⁹⁹⁻³⁰³. En todos estos ensayos, la RFA ha mostrado una mayor capacidad de ablación, obteniendo una mayor tasa de respuesta completa y una menor probabilidad de recurrencia local. Aunque solo uno de los ensayos clínicos realizados en Japón demostró superioridad de la RFA respecto a la PEI en términos de supervivencia³⁰³, 3 metaanálisis recientemente publicados han mostrado que la RFA ofrece ventaja en supervivencia respecto a la PEI, especialmente en tumores > 2 cm^{291,304,305}. La ablación por micro-ondas ha demostrado una gran capacidad ablativa, y a diferencia de la RFA, su capacidad ablativa no se ve afectada por la presencia de vasos sanguíneos adyacentes al tumor³⁰⁶. No obstante, hasta la fecha no existe ningún estudio prospectivo aleatorizado que haya demostrado la superioridad de esta técnica respecto a la RFA.

Al igual que la resección quirúrgica, el principal inconveniente de la ablación percutánea es la alta recurrencia (80% a los 5 años) a pesar de obtener una respuesta completa inicial^{214,297}.

Dada la gran eficacia terapéutica de la ablación en tumores < 2 cm y la baja probabilidad de efectos secundarios, varios grupos han comparado directamente la ablación percutánea con la resección quirúrgica^{214,307-312} con resultados contradictorios. Lamentablemente, estos trabajos presentan problemas metodológicos, particularmente en la asignación de tratamiento y sesgos de selección, que invalidan sus resultados. Recientemente se han publicado 2 análisis coste-eficacia explorando cuál de estas 2 opciones es más coste-eficaz^{313,314}. Utilizando diferente metodología, ambos estudios concluyeron que la radiofrecuencia puede ofrecer una supervivencia similar a la resección pero con menor coste. La ventaja de la resección quirúrgica es que se dispone del análisis histológico de la pieza de resección, pudiendo obtener información del riesgo de recidiva y la posible conveniencia de considerar entrar en lista de espera para un trasplante hepático por alto riesgo de recidiva^{208,216}. Si el trasplante no es factible y teniendo en cuenta la evidencia actual, la ablación percutánea puede constituir el tratamiento de primera elección en pacientes con CHC en estadio muy inicial⁵⁴.

Recomendaciones:

21.- La ablación tumoral es un tratamiento eficaz en aquellos pacientes con CHC iniciales no candidatos a resección quirúrgica o

como tratamiento durante el tiempo de espera del trasplante hepático (evidencia 2A, recomendación 1B).

22.- La inyección de etanol y la radiofrecuencia poseen una eficacia similar en tumores < 2 cm. La radiofrecuencia tiene más capacidad ablativa y su eficacia es claramente superior a la inyección de etanol en tumores > 2 cm (evidencia 1iD, recomendación 1A).

23.- En tumores menores de 2 cm la ablación percutánea presenta una eficacia terapéutica similar a la resección quirúrgica (Evidencia 1iA, recomendación 2B).

Quimioembolización y otros tratamientos locorreregionales

El único tratamiento que ha mostrado beneficio en términos de supervivencia en pacientes con CHC intermedio (estadio B de la clasificación BCLC) es la TACE. Este tratamiento está basado en la vascularización predominantemente arterial del CHC. Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, y supraseductiva de arterias nutricias tumorales, y en la inyección de un agente quimioterápico juntamente con la oclusión del flujo arterial mediante una sustancia embolizante³¹⁵. La TACE está contraindicada en pacientes con descompensación de la cirrosis (Child-Pugh B \geq 8, incluyendo ictericia, encefalopatía, ascitis refractaria), afectación extensa de ambos lóbulos hepáticos, reducción del flujo portal (trombosis o flujo hepatofugal), fístula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilioentérica o *stent* bilar y un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. En estos casos existe un alto riesgo de descompensación de la hepatopatía y, aunque pueda conseguirse una respuesta tumoral objetiva, el beneficio en supervivencia es marginal³¹⁵. Además, a pesar de la estricta selección de los pacientes y una técnica cuidadosa, la TACE es un procedimiento no exento de efectos secundarios y complicaciones, que pueden variar desde un simple síndrome postembolización (el más frecuente, que consiste en fiebre, íleo y dolor abdominal) a fallo hepático, abscesos, colecistitis isquémica o incluso muerte. La fiebre es un marcador de necrosis tumoral y no se ha demostrado que el tratamiento antibiótico profiláctico evite el riesgo de infección³¹⁶. El beneficio de la TACE en términos de supervivencia se basa en 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados^{173,174} y posteriormente un metaanálisis de datos acumulados¹⁷⁵, que demostraron que la TACE es superior respecto a placebo en pacientes con CHC intermedio, obteniendo una mediana de supervivencia con el tratamiento de aproximadamente 20 meses. Un metaanálisis recientemente publicado por el grupo Cochrane mostraba que la evidencia científica apoyando la eficacia de la TACE era aún limitada³¹⁷. Sin embargo, este metaanálisis tiene problemas metodológicos relevantes, particularmente por la inclusión de un estudio que exploraba la combinación de TACE con ablación percutánea en CHC en estadio inicial y la exclusión del ensayo clínico positivo publicado por Lo et al. en 2002¹⁷⁴, que invalidan sus conclusiones^{318,319}.

La TACE es un tratamiento que ha evolucionado en los últimos años y aún existen muchos aspectos que hay que investigar³²⁰. La modalidad de tratamiento que demostró un beneficio en la supervivencia consiste en la administración de un agente quimioterápico juntamente con lipiodol como vehículo transportador seguida de la oclusión vascular con partículas de esponjostan; esta modalidad de tratamiento se conoce actualmente como TACE convencional. En los últimos años se ha evaluado la seguridad y eficacia del uso de microesferas sintéticas cargadas de adriamicina. Estas esferas liberan lentamente la quimioterapia una vez inyectadas. Con estas esferas se consigue una oclusión vascular simultáneamente con la administración del quimioterápico que impide el lavado del mismo, con lo que el paso de la misma a la circulación sistémica se reduce, minimizando los efectos secundarios³²¹. Además, es posible elegir el calibre en función del vaso a embolizar e incrementan la homogeneidad de la embolización resultante. Se desconoce cuál es el mejor agente quimioterápico y/o embolizante ya que hasta

la fecha ningún estudio ha comparado correctamente las diferentes modalidades técnicas. Con la TACE con partículas cargadas se ha obtenido una respuesta radiológica objetiva cercana al 80%, aparentemente superior a la publicada con la TACE convencional. Sin embargo, un estudio aleatorizado cuyo objetivo primario era demostrar superioridad en términos de respuesta radiológica en comparación con la TACE convencional no demostró diferencias significativas³²², posiblemente debido a las excelentes respuestas objetivas obtenidas con la TACE convencional cuando se realiza un tratamiento superselectivo³²³, si bien la tolerancia fue significativamente mejor en los pacientes tratados con partículas cargadas. En pacientes bien seleccionados y con un tratamiento protocolizado usando estas esferas se han reportado medianas de supervivencia entre 40-50 meses^{203,204}. Por otra parte, es necesario evaluar cuál es el mejor esquema terapéutico (pauta fija o retratar únicamente cuando se detecta revascularización de las lesiones o progresión) y cómo se tiene que evaluar la respuesta, o más importante, cuándo considerar que la TACE ha fracasado y se han de evaluar otras opciones terapéuticas. En este sentido, se ha sugerido el concepto de progresión intratable, definida como aquella progresión asociada a algún perfil que impide nuevo tratamiento, como puede ser una progresión mayor con excesiva carga tumoral o una progresión menor pero asociada a una disfunción hepática o del estado general o a una contraindicación a la técnica angiorradiológica^{315,324}. Además, a pesar de que se consiguen respuestas radiológicas en más de la mitad de los casos, el principal inconveniente de la TACE es que la mayoría de los pacientes experimentan progresión de su enfermedad a pesar de una respuesta inicial. Por tanto, un área de interés es investigar cómo poder evitar o ralentizar la progresión de la enfermedad después del tratamiento. La asociación de TACE con agentes moleculares como sorafenib o brivanib no ha mejorado la tasa de respuestas, el tiempo hasta progresión tumoral o la supervivencia^{325,326}. Por último, se está investigando activamente la realización de tratamientos locorreregionales combinados con la finalidad de aumentar la necrosis tumoral, y de forma indirecta, la supervivencia del paciente. Estudios piloto³²⁷ y varios metaanálisis incluyendo estudios retrospectivos con limitaciones metodológicas (número bajo de pacientes incluidos, riesgo de sesgo de selección, el grupo control en muchos casos era ablación percutánea y no TACE, etc.) muestran beneficio de la combinación³²⁸⁻³³⁰, pero son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para confirmar estos resultados preliminares.

En los últimos años han aparecido otros tratamientos locorreregionales potencialmente útiles. Entre ellos cabe destacar la radioembolización mediante esferas de Yttrium-90³³¹. Múltiples estudios prospectivos incluyendo a pacientes en diferentes estadios de la enfermedad han mostrado resultados positivos en términos de respuesta radiológica, una buena tolerancia clínica al tratamiento junto con una supervivencia aparentemente comparable a la que se obtiene en pacientes tratados mediante TACE o con sorafenib³³²⁻³³⁶. Estos datos han proporcionado la base racional para ensayos clínicos aleatorizados en pacientes bien definidos comparando radioembolización asociado o no con sorafenib versus sorafenib. Permitirían así confirmar su beneficio en términos de supervivencia y su validez en la práctica clínica convencional.

Las nuevas técnicas de radioterapia como la radioterapia conformada tridimensional, la radioterapia de intensidad modulada, la radioterapia estereotáxica guiada por imagen o la radioterapia con bomba de protones permiten administrar dosis elevadas de radiación sobre la lesión tumoral sin dañar el tejido circundante. Se está investigando su posible papel en el tratamiento de aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento local y la lesión tiene un volumen tumoral pequeño, no existe enfermedad a distancia y conservan una buena función hepática. También podría ser útil para tumores localizados en zonas difíciles como la cúpula hepática o en la proximidad de los vasos. Igualmente

se está investigando su administración en pacientes con invasión de la vena cava inferior o trombosis tumoral de la vena porta. En cualquier caso, los resultados parecen prometedores, y es necesario confirmar su eficacia en series más amplias y en estudios aleatorizados³³⁷.

Recomendaciones:

24.- *La TACE es el tratamiento de elección en pacientes sin síntomas asociados a cáncer, con función hepática conservada, que presentan un CHC multinodular sin invasión vascular ni extrahepática (evidencia 1iiA, recomendación 1A).*

25.- *Otros tratamientos locorregionales como la radioterapia intratumoral con Yttrium-90 han mostrado eficacia en estudios preliminares y se recomienda su evaluación en el contexto de ensayos clínicos (evidencia 2A, recomendación 2B).*

Tratamiento sistémico: sorafenib

La quimioterapia convencional con finalidad citotóxica (habitualmente doxorubicina^{338,339} y oxaliplatino³⁴⁰) nunca ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia. Por tanto, no se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos^{175,341}. Tratamientos como tamoxifeno^{175,342-345}, megestrol^{346,347}, octreotride³⁴⁸⁻³⁵⁰, derivados antiandrogénicos^{351,352} y seocalcitol³⁵³ tampoco han demostrado eficacia en el CHC.

En los últimos años se han producido grandes progresos en el conocimiento de las alteraciones moleculares que condicionan la progresión tumoral³⁵⁴⁻³⁵⁶. Esto ha permitido desarrollar múltiples agentes que actúan de forma específica a nivel de las vías moleculares alteradas. Se han evaluado múltiples terapias moleculares, con resultados en la mayoría de los casos negativos³⁵⁷. La *tabla 4* resume los principales fármacos evaluados. Hasta la fecha, el único agente que ha mostrado eficacia en términos de supervivencia en estudios fase 3 controlados con placebo es el sorafenib. Esta molécula es un inhibidor multikinasa de bajo peso molecular y gran biodisponibilidad por vía oral que actúa bloqueando diferentes vías de señalización asociadas con la hepatocarcinogénesis, en especial la vía RAF/MEK/ERK a través de la inhibición de Raf cinasa y diferentes tirosina-kinasas (VEGFR2, PDGFR, receptores c-Kit)³⁵⁸. Sus acciones fundamentales son reducir la angiogénesis y enlentecer la proliferación celular. Tras los resultados positivos de estudios preclínicos³⁵⁹ y de un ensayo fase II³⁶⁰, se llevaron a cabo 2 ensayos clínicos, internacionales, multicéntricos, aleatorizados, controlados y doble ciego evaluando sorafenib 400 mg/12 h respecto a placebo en pacientes con CHC avanzado y función hepática compensada, uno realizado en Europa y América (ensayo SHARP)¹⁷⁹ y otro en el sudeste asiático (Estudio Asia-Pacífico)¹⁸⁰. En ambos estudios el sorafenib demostró un aumento significativo de la supervivencia y del tiempo hasta progresión radiológica. Además, un subanálisis exploratorio mostró que el sorafenib mantuvo la eficacia independientemente de la etiología de la cirrosis, el estadio basal del tumor, el *performance status* y de los tratamientos previos³⁶¹. Los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea, pérdida de peso y reacción mano-pie (alteración exclusiva de palmas y/o plantas que puede variar desde eritema a la aparición de flictenas y áreas de necrosis). En la mayoría de los casos los efectos secundarios fueron leves y de fácil control³⁶². Estos resultados han sido reproducidos en diferentes ensayos clínicos en los que sorafenib era el tratamiento del brazo control^{340,363-366} y en múltiples estudios prospectivos en la práctica clínica habitual^{188,367,368}. El sorafenib se ha evaluado en pacientes con función hepática compensada (Child-Pugh A) y existen pocos datos respecto a su utilidad en pacientes Child-Pugh B. El perfil farmacocinético no se ve significativamente modificado y no se ha reportado un aumento significativo de los efectos secundarios. No obstante, debe señalarse que el estadio Child-Pugh B comprende un espectro clínico muy amplio y que el posible impacto sobre la progresión tumoral puede no modificar la supervivencia del

paciente en relación con el deterioro de la función hepática^{368,369}. Por tanto, el uso del sorafenib en pacientes Child-Pugh B debería ser evaluado de forma individualizada³⁶². Los resultados publicados en pacientes Child-Pugh C demuestran un escaso beneficio en términos de supervivencia y su uso en estos pacientes debe de ser desaconsejado^{362,368,370,371}. Por último, se han sugerido diversos marcadores biológicos y clínicos que podrían predecir la respuesta al sorafenib e identificar la ausencia de eficacia en condiciones basales o durante el tratamiento. Biomarcadores como la AFP, *vascular endothelial growth factor*, *angiopoietin-2*, *hepatocyte growth factor* o c-Kit han mostrado capacidad pronóstica en pacientes con CHC avanzado³⁷² pero no contribuyen a la decisión de tratamiento. Por el contrario, el desarrollo de ciertos efectos adversos como diarrea³⁷³, hipertensión arterial³⁷⁴ o dermatológicos³⁷⁵⁻³⁷⁷ se asocian a una mejor supervivencia. Esta asociación entre efectos adversos y mayor eficacia es relevante dado que indica la necesidad de un seguimiento cuidadoso de los pacientes con objeto de ajustar la dosis si se detectan efectos secundarios, y así evitar interrupciones innecesarias del tratamiento que llevan a perder eficacia.

El sorafenib demostró que las terapias moleculares pueden ser útiles en el tratamiento del CHC y abrió el camino para evaluar el bloqueo de múltiples vías de señalización de la misma de forma que ya se lleva haciendo desde hace años en otras neoplasias. Lamentablemente, de momento ningún otro agente evaluado en ensayos clínicos fase 3 en solitario en primera (sunitinib, linifanib, brivanib)^{363,364,366} o segunda línea (brivanib, everolimus, ramucirumab)³⁷⁸⁻³⁸⁰, o asociado a sorafenib en primera línea (erlotinib)³⁶⁵, ha conseguido demostrar beneficio en términos de supervivencia. En el momento actual existen ensayos clínicos en marcha evaluando diferentes moléculas que en estudios preliminares han mostrado resultados prometedores (regorafenib, lenvatinib, cabozantinib y tivantinib, entre otras) que podrían cambiar el manejo del CHC avanzado en los próximos años.

Recomendaciones:

26.- *El sorafenib es el tratamiento de elección en pacientes afectos de CHC avanzado (evidencia 1iA, recomendación 1A).*

27.- *La quimioterapia se ha mostrado ineficaz en el CHC y su uso no está recomendado (evidencia 1-2A, recomendación 1A/B).*

Perspectivas de futuro. Objetivos en la investigación del carcinoma hepatocelular

Son aún necesarios grandes avances en el campo del cáncer hepático. Además de aplicar las estrategias preventivas antes mencionadas es necesario progresar en el área de la detección precoz y en aumentar la eficacia terapéutica. Es imprescindible que en los diferentes ámbitos asistenciales deje de verse el CHC como una neoplasia imposible de detectar en fase inicial y para la que no existe tratamiento. Con ello se incrementará el número de pacientes susceptibles de recibir tratamiento radical y, además, se permitirá acceder a tratamiento a pacientes que actualmente se detectan únicamente cuando se hallan en fase terminal. Dado que la población en riesgo se encuentra plenamente identificada, es crítico que las recomendaciones de cribado se apliquen de manera correcta y por personal formado adecuadamente. La investigación en técnicas de imagen y marcadores tumorales será de importancia capital para aumentar la eficacia de los planes de seguimiento. Por tanto, debe desarrollarse una intensa actividad de investigación en el área de detección, diagnóstico y estadificación. La investigación translacional debe permitir incorporar los hallazgos de laboratorio en los criterios para la caracterización y evaluación pronóstica de los pacientes. Además, el mejor conocimiento de las alteraciones biológicas implicadas en la oncogénesis hepática conducirá a identificar nuevas dianas de tratamiento. Estas deberán evaluarse siguiendo un análisis específico para pacientes con CHC dado que

Tabla 4
Terapias moleculares evaluadas en CHC

Fármaco	Autor, año	Aleatorización	N	TTP (meses)	Valor p	Supervivencia (meses)	Valor p
<i>Primera línea</i>							
Sorafenib	Llovet et al., 2008 ¹⁷⁹	Sorafenib vs. placebo	299/303	5,5 vs. 2,8	<0,001	10,7 vs. 7,9	<0,001
	Cheng et al., 2009 ¹⁸⁰		150/76	2,8 vs. 1,4	<0,001	6,5 vs. 4,2	0,001
Sorafenib + erlotinib	Zhu et al., 2012 ³⁶⁵	Sorafenib + erlotinib vs. sorafenib	362/358	3,2 vs. 4	n.s.	9,5 vs. 8,5	n.s.
Sunitinib	Cheng et al., 2013 ³⁶³	Sunitinib vs. sorafenib	530/544	3,6 vs. 3,6	n.s.	7,9 vs. 10,2	n.s.
Linifanib	Cainap et al., 2012 ³⁶⁶	Linifanib vs. sorafenib	514/521	5,4 vs. 4	0,001	9,1 vs. 9,8	n.s.
Brivanib	Johnson et al., 2013 ³⁶⁴	Brivanib vs. sorafenib	577/578	4,2 vs. 4,1	n.s.	9,5 vs. 9,9	n.s.
FOLFOX-4	Qin et al., 2013 ³⁴⁰	FOLFOX-4 vs. doxorubicin	184/187	2,9 vs. 1,8	n.s.	6,4 vs. 4,9	n.s.
<i>Segunda línea</i>							
Everolimus	Zhu et al., 2014 ³⁷⁹	Everolimus vs. placebo	362/184	2,9 vs. 2,6	n.s.	7,6 vs. 7,3	n.s.
Brivanib	Llovet et al., 2013 ³⁷⁸	Brivanib vs. placebo	263/132	4,2 vs. 2,7	0,001	9,4 vs. 8,2	n.s.
Ramucirumab	Zhu et al., 2015 ³⁸⁰	Ramucirumab vs. placebo	283/282	3,5 vs. 2,6	<0,0001	9,2 vs. 7,6	n.s.

CHC: carcinoma hepatocelular; n.s.: no significativo; TTP: *time to progression* (tiempo hasta progresión radiológica).

la coexistencia del tumor con enfermedad hepática de base obliga a un desarrollo diferente al que convencionalmente se sigue en otras neoplasias. En este sentido, un panel internacional de expertos de diferentes especialidades promovido por la AASLD ha elaborado un documento de consenso con recomendaciones a seguir en el campo del tratamiento del CHC¹⁷¹. En el caso de ensayos fase I, es necesario incluir a pacientes con cirrosis hepática compensada Child-Pugh A para evaluar la dosis exacta, toxicidad y episodios específicos asociados a la hepatopatía que no serían capturados en estudios fase I tradicionales que incluyen a pacientes con diferentes neoplasias. Respecto a los ensayos fase II, el panel de expertos recomendó el uso de ensayos fase II aleatorizados diseñados para evaluar un episodio subrogado dependiente del tiempo como por ejemplo el tiempo hasta progresión. La supervivencia global debe de ser reportada como un objetivo secundario, junto con datos de seguridad. Asimismo, se debe evitar el uso de variables compuestas como la supervivencia libre de enfermedad/progresión como objetivos primarios en estos estudios. En ensayos clínicos de nuevas terapias, es recomendable incluir un análisis de biomarcadores que permita determinar los predictores de respuesta. De acuerdo con los resultados del ensayo SHARP, el sorafenib debería ser el tratamiento estándar en todos aquellos ensayos que evalúen tratamientos de primera línea en CHC avanzado. Los nuevos agentes que se evalúen como segunda línea de tratamiento en CHC avanzado deben de ser comparados con placebo/tratamiento de soporte y únicamente aquellos fármacos que hayan mostrado eficacia como segunda línea de tratamiento en ensayos fase III pueden ser considerados para ser comparados directamente con el sorafenib en estudios fase II. Para la evaluación del tratamiento de primera línea en el CHC avanzado, el diseño ideal sería el nuevo agente asociado a sorafenib comparado con sorafenib. Para tratamientos de segunda línea, se deben incluir pacientes con contraindicaciones o fracaso tras tratamiento con sorafenib y el brazo control debería ser placebo/tratamiento de soporte. Estudios recientes han demostrado que el desarrollo de algunos efectos secundarios en pacientes tratados con sorafenib, particularmente dermatológicos, se asocian a una mayor supervivencia³⁷⁵⁻³⁷⁷. Además, el tipo de progresión radiológica determina, de forma estadísticamente independiente, la supervivencia posprogresión^{188,189}. De esta forma, aquellos estudios en segunda línea que evalúen nuevos agentes tras fracaso y/o intolerancia al sorafenib deberían registrar esta información y posiblemente estratificar a esta población previa a la aleatorización para obtener grupos de comparación homogéneos. Asimismo, aquellos agentes evaluados como tratamiento adyuvante o neoadyuvante deberán ser comparados con placebo/tratamiento de soporte en estudios fase II. En el caso de ensayos fase III, el objetivo primario debe ser la supervivencia global. Los episodios dependientes del tiempo, como por ejemplo

el tiempo hasta progresión, deben ser considerados como objetivos secundarios, y de nuevo, debe evitarse el uso de medidas compuestas como la supervivencia libre de enfermedad/progresión ya que se ha demostrado en el CHC que estos parámetros no se relacionan con supervivencia³⁶³. Los estudios fase III de tratamientos adyuvantes deben usar la supervivencia o el tiempo a recurrencia como objetivos primarios. Únicamente puede plantearse un objetivo compuesto (supervivencia libre de recidiva) si la población del estudio es muy selectiva y se evita casi en su totalidad la mortalidad no relacionada con cáncer.

Otro aspecto relevante es la evaluación de la respuesta radiológica y su capacidad de predecir la eficacia de un agente terapéutico. Teniendo en cuenta que el objetivo principal de los tratamientos locorregionales disponibles en el CHC es obtener necrosis completa de las lesiones, la simple medición de los cambios de diámetro de las lesiones tratadas es insuficiente para evaluar la respuesta³⁸¹ y es necesario incorporar en la evaluación la presencia de necrosis tumoral identificada como ausencia de captación de contraste en fase arterial³²⁴. La medición de la necrosis tumoral por imagen fue inicialmente establecida por la EASL en 2000¹¹⁴ y posteriormente incorporada a los criterios RECIST convencionales por un grupo de expertos, dando lugar a los criterios RECIST modificados (mRECIST)^{171,382}. La aplicación de los criterios mRECIST para la evaluación de los tratamientos sistémicos es más controvertida. Estudios recientes han demostrado que una mayor respuesta objetiva de acuerdo con criterios mRECIST no se asocia a mejoría de supervivencia^{379,383}. La determinación del tiempo hasta progresión radiológica se ha sugerido como un posible marcador subrogado de beneficio en términos de supervivencia basado en los hallazgos de los 2 estudios fase III de sorafenib en CHC avanzado^{179,180}. Lamentablemente, otros estudios que han evaluado otros agentes como el brivanib han mostrado que el incremento de tiempo hasta progresión radiológica no se asociaba a aumento de supervivencia³⁷⁸.

El conocimiento detallado de las vías moleculares alteradas en el CHC podría permitir cambiar el manejo de esta enfermedad. En este sentido, es necesario investigar futuros marcadores que nos permitan identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento sistémico determinado. Existen estudios en los que la inclusión se basa en la presencia de una alteración molecular específica en tejido³⁸⁴. Además, el análisis molecular permitiría seleccionar en un paciente determinado la opción terapéutica más apropiada teniendo en cuenta el perfil molecular del tumor (tratamiento *a la carte*). Aunque esta aproximación es muy atractiva, en el momento actual no disponemos de ningún biomarcador con aplicabilidad clínica. Además, la determinación de alteraciones moleculares en tejido histológico está limitada por la heterogeneidad tumoral, tanto en el mismo nódulo, como en los diferentes nódulos y a lo largo de la evolución^{385,386}. Se están llevando a cabo

grandes esfuerzos para identificar productos tumorales en sangre periférica (*biopsia líquida*) que superen las limitaciones anteriormente descritas.

Conflicto de intereses

Jordi Bruix (coordinador). Ha recibido ingresos de Bayer HealthCare y BTG por participar en actividades docentes, investigación y realización de actividades de Consultoría, y de Daichi, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Gilead, AbbVie, Arquile, Sytex and Roche por actividades de Consultoría.

Alejandro Forner. Ha recibido ingresos de Bayer HealthCare por participar en actividades docentes y/o realización de actividades de Consultoría.

María Reig. Ha recibido ingresos de Bayer HealthCare por participar en actividades docentes y/o realización de actividades de Consultoría.

María Varela. Ha recibido ingresos de Bayer HealthCare por participar en actividades docentes y de investigación y/o realización de actividades de Consultoría.

Marta Burrel. Ha recibido ingresos de BTG para participar en actividades docentes y realización de actividades de Consultoría.

Jaime Feliu. Ha recibido ingresos de Amgen, Sanofi-Aventis, Lilly y Bayer por participar en actividades docentes y/o realización de actividades de Consultoría.

Javier Briceño. Ausencia de conflictos de intereses.

Javier Sastre. Ausencia de conflictos de intereses.

Luis Martí-Bonmatí. Ausencia de conflictos de intereses.

Josep M. Llovet. Ha recibido ingresos de Bayer HealthCare, Bristol Myers Squibb y Boehringer-Ingelheim por participar en actividades docentes, investigación y realización de actividades de Consultoría, y de Novartis, Celsion, Lilly Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, BTG y Blueprint Medicines por actividades de Consultoría.

Jose Ignacio Bilbao. Ha recibido ingresos de BTG y SIRTEX por participar en actividades docentes y/o realización de actividades de Consultoría.

Bruno Sangro. Ha recibido ingresos de Bayer HealthCare, BTG y SIRTEX por participar en actividades docentes y/o realización de actividades de Consultoría.

Fernando Pardo. Ha recibido ingresos de Bayer HealthCare, BTG y SIRTEX por participar en actividades docentes y/o realización de actividades de Consultoría.

Carmen Ayuso. Ausencia de conflictos de intereses.

Concepció Bru. Ausencia de conflictos de intereses.

Josep Taberner. Ha recibido ingresos de Amgen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Chugai, Imclone, Lilly, Merck, Merck Serono, Millennium, Novartis, Roche, Sanofi y Taiho por participar en actividades docentes y/o realización de actividades de Consultoría.

Agradecimientos

Estas guías de consenso han sido auspiciadas por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

ANEXO 1. Criterios de búsqueda bibliográfica

Búsqueda sistemática en el repositorio MEDLINE siguiendo los siguientes términos de búsqueda:

(«carcinoma, hepatocellular»[MeSH Terms] OR «carcinoma»[All Fields] AND «hepatocellular»[All Fields]) AND («surgery»[Subheading] OR «surgery»[All Fields] OR («surgical»[All Fields] AND «procedures»[All Fields] AND «operative»[All Fields]) OR resection[All Fields])

(«carcinoma, hepatocellular»[MeSH Terms] OR «carcinoma»[All Fields] AND «hepatocellular»[All Fields]) AND ablation[All Fields]

(«carcinoma, hepatocellular»[MeSH Terms] OR «carcinoma»[All Fields] AND «hepatocellular»[All Fields]) AND («liver transplantation»[MeSH Terms] OR («liver»[All Fields] AND «transplantation»[All Fields]) OR «liver transplantation»[All Fields])

(«carcinoma, hepatocellular»[MeSH Terms] OR «carcinoma»[All Fields] AND «hepatocellular»[All Fields]) AND transarterial[All Fields] AND («drug therapy»[Subheading] OR («drug»[All Fields] AND «therapy»[All Fields]) OR «drug therapy»[All Fields] OR «chemotherapy»[All Fields] OR «drug therapy»[MeSH Terms] OR («drug»[All Fields] AND «therapy»[All Fields]) OR «chemotherapy»[All Fields])

(«carcinoma, hepatocellular»[MeSH Terms] OR «carcinoma»[All Fields] AND «hepatocellular»[All Fields]) AND systemic[All Fields] AND («therapy»[Subheading] OR «therapy»[All Fields] OR «therapeutics»[MeSH Terms] OR «therapeutics»[All Fields])

(«carcinoma, hepatocellular»[MeSH Terms] OR «carcinoma»[All Fields] AND «hepatocellular»[All Fields]) AND («imaging»[All Fields]) AND «diagnosis»[MeSH Terms])

Se incluyeron en la búsqueda los siguientes tipos de documentos: revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, estudios observacionales, metaanálisis, estudios coste-eficacia (modelo Markov) y ensayos clínicos aleatorizados.

El rango de búsqueda incluyó enero de 1995 hasta agosto de 2015.

Bibliografía

- Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272–87.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53:1020–2.
- 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.
- Fact Sheets by Population-Globocan-IARC [Internet]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact-sheets_population.aspx
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264–73.
- Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127 5 Suppl 1:S5–16.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127 5 Suppl 1:S35–50.
- Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127 5 Suppl 1:S87–96.
- Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 3:S206–14.
- Welzel 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.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong 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.
- Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, 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.
- Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol*. 2002;37:806–13.
- elSaadany S, Tepper M, Mao Y, Semenciw R, Giulivi A. An epidemiologic study of hepatocellular carcinoma in Canada. *Can J Public Heal*. 2002;93:443–6.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365:1118–27.
- Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958–2004). *Int J Cancer*. 2009;124:443–8.
- Ribes J, Cleries R, Borrás J, Galceran J, Bosch FX. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in the interval 1980–1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:865–72.
- Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, la Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology*. 2008;48:137–45.
- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology*. 2007;45:579–87.
- Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158:329–37.

21. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *J Hepatol.* 2010;53:348–56.
22. Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1472–7.
23. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amarutunge HC, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology.* 2009;49:116–23.
24. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126:460–8.
25. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Fedirko V, Trepo E, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol.* 2013;24:2449–55.
26. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degot C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10 2 Suppl 1:S69–73.
27. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11:74–80.
28. Ratziu V, Bonyhay L, di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35:1485–93.
29. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–38.
30. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014;60:110–7.
31. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2000;85:498–502.
32. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005;42:218–24.
33. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: A case-control study. *J Hepatol.* 2005;42:528–34.
34. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Hepatology.* 2007;46:430–5.
35. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, la Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: An updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1413–21.
36. Chen H-P, Shieh J-J, Chang C-C, Chen T-T, Lin J-T, Wu M-S, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: Population-based and in vitro studies. *Gut.* 2013;62:606–15.
37. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grando-Lemaire V, et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5:1007–14.
38. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;144:323–32.
39. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: Epidemiological features, clinical presentation and outcome. *Aids.* 2004;18:2285–93.
40. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbò J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:179–83.
41. MacDonald DC, Nelson M, Bower M, Powles T. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1657–63.
42. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol.* 2009;50:736–45.
43. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology.* 2013;57:249–57.
44. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis.* 2013;56:143–50.
45. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521–31.
46. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): Development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol.* 2011;12:568–74.
47. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347:168–74.
48. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49 5 Suppl:S72–84.
49. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65–73.
50. Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote E, 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.
51. Di Bisceglie AM, Schiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008;359:2429–41.
52. Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992;14:117–28.
53. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43:1303–10.
54. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379:1245–55.
55. Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2000;6:320–5.
56. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: A cost effectiveness analysis. *Gut.* 2001;48:251–9.
57. Sangiovanni A, del Ninno E, Fasani P, de Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology.* 2004;126:1005–14.
58. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: A cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:679–90.
59. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med.* 1996;101:422–34.
60. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:1159–72.
61. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: Lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010;37:202–15.
62. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417–22.
63. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen.* 1999;6:108–10.
64. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: Is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology.* 2011;54:1998–2004.
65. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology.* 1992;16:132–7.
66. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepato-gastroenterology.* 1998;45 Suppl 3:1214–20.
67. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis.* 2011;29:339–64.
68. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol.* 2010;53:291–7.
69. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54:1987–97.
70. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1418–24.
71. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37–47.
72. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. [Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers]. *Med Clin (Barc).* 2010;134:569–76.
73. Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: Where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol.* 2013;108:425–32.
74. Davila JA, Henderson L, Kramer JR, Kanwal F, Richardson PA, Duan Z, et al. Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med.* 2011;154:85–93.
75. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277–84.
76. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;47:97–104.
77. Lok AS, Lai CL. Alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1989;9:110–5.

78. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005;43:434–41.
79. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001;34:570–5.
80. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;137:110–8.
81. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138:493–502.
82. Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, et al. A new approach to the use of α -fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Cancer*. 2015;112:69–76.
83. Kemmer N, Neff G, Kaiser T, Zacharias V, Thomas M, Tevar A, et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: High serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2006;12:1519–22.
84. Sherman M. Alphafetoprotein: An obituary. *J Hepatol*. 2001;34:603–5.
85. Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: The demise of a brilliant star. *Gastroenterology*. 2009;137:26–9.
86. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Hamada M, Kosaka Y, Nakano T. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Hepatology*. 1995;22:802–7.
87. Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2005;43:1007–12.
88. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: A novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125:89–97.
89. Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, et al. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2012;13:817–26.
90. 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.
91. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136:138–48.
92. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IJIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*. 1999;131:174–81.
93. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009;49:1954–61.
94. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology*. 2011;53:885–94.
95. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ekman RL, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1573–84.
96. Wong GL-H, Chan HL-Y, Wong CK-Y, Leung C, Chan CY, Ho PP-L, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2014;60:339–45.
97. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:1851–9.
98. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142, 1293–302.e4.
99. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol*. 2012;56:696–703.
100. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. 2012;56:103–8.
101. Nahon P, Sutton A, Rufat P, Ziol M, Akouche H, Laguillier C, et al. Myeloperoxidase and superoxide dismutase 2 polymorphisms modulate the risk of hepatocellular carcinoma and death in alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:1484–93.
102. Tarhuni A, Guyot E, Rufat P, Sutton A, Bourcier V, Grando V, et al. Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61:342–50.
103. Mancebo A, Gonzalez-Dieguez ML, Cadahia V, Varela M, Perez R, Navascues CA, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;11:95–101.
104. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HLA, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: A multicentre international study. *Gut*. 2016;65:321–9.
105. Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, et al. Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med*. 2013;52:1553–9.
106. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: Conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30:17–25.
107. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology*. 1999;30:889–93.
108. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg*. 2001;234:206–9.
109. Burrell M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology*. 2003;38:1034–42.
110. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 2010;59:638–44.
111. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:599–609.
112. Khalil KT, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol*. 2011;54:723–8.
113. Kim SE, Lee HC, Shim JH, Park HJ, Kim KM, Kim PN, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses larger than 2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver Int*. 2011;31:1468–76.
114. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421–30.
115. Kim SE, Lee HC, Shim JH, Park HJ, Kim KM, Kim PN, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses > 2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver Int*. 2011;31:1468–76.
116. Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, 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.
117. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System version 2014 [acceso 17 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>
118. Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, García-Criado Á, Ayuso C, et al. Liver imaging reporting and data system with MR imaging: Evaluation in nodules 20 mm or smaller detected in cirrhosis at screening US. *Radiology*. 2015;275:698–707.
119. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015;61:1056–65.
120. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, van Beers B, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2011;55:126–32.
121. Vandecaveye V, de Keyzer F, Verslype C, Op de Beeck K, Komuta M, Topal B, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2009;19:2456–66.
122. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: What to expect? *J Hepatol*. 2012;57:421–9.
123. Granito A, Galassi M, Piscaglia F, Romanini L, Lucidi V, Renzulli M, et al. Impact of gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance on the non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma: A prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:355–63.
124. Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (\leq 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol*. 2011;21:1233–42.
125. Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, de Lope CR, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology*. 2010;51:2020–9.
126. Galassi M, Iavarone M, Rossi S, Bota S, Vavassori S, Rosa L, et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int*. 2013;33:771–9.
127. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: Absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009;50:791–8.
128. Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, Galassi M, Sangiovanni A, Venerandi L, et al. Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58:1188–93.
129. Forner A, Vilana R, Bianchi L, Rodríguez-Lope C, Reig M, García-Criado MÁ, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules < 2 cm. *J Hepatol*. 2015;62:150–5.
130. Forner A, Bruix J. [Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma]. *Radiologia*. 2013;55:173–4.
131. Bru C, Maroto A, Bruix J, Faus R, Bianchi L, Calvet X, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1765–9.

132. Llovet JM, Chen Y, Wurbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology*. 2006;131:1758–67.
133. DiTommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:725–34.
134. DiTommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2009;50:746–54.
135. Cai M-Y, Tong Z-T, Zheng F, Liao Y-J, Wang Y, Rao H-L, et al. EZH2 protein: A promising immunomarker for the detection of hepatocellular carcinomas in liver needle biopsies. *Gut*. 2011;60:967–70.
136. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2012;61:1481–7.
137. Caturelli E, Biasini E, Bartolucci F, Facciorusso D, Decembrino F, Attino V, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: utility of repeat ultrasound-guided biopsy after unsuccessful first sampling. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2002;25:295–9.
138. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev*. 2007;33:437–47.
139. Sherman M, Bruix J. Biopsy for liver cancer: How to balance research needs with evidence-based clinical practice. *Hepatology*. 2015;61:433–6.
140. Farinati F, Marino D, de Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol*. 2006;101:524–32.
141. Mueller SB, Micke O, Herbst H, Schaefer U, Willich N. Alpha-fetoprotein-positive carcinoma of the pancreas: A case report. *Anticancer Res*. 2005;25(3A):1671–4.
142. Ishikawa K, Sasaki A, Haraguchi N, Yoshikawa Y, Mori M. A case of an alpha-fetoprotein-producing intrahepatic cholangiocarcinoma suggests probable cancer stem cell origin. *Oncologist*. 2007;12:320–4.
143. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646–9.
144. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464–70.
145. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33:550–8.
146. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67:773–5.
147. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer*. 1992;28A:1328–30.
148. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56:918–28.
149. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer*. 1996;77:2217–22.
150. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–38.
151. Chevreton S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol*. 1999;31:133–41.
152. Caselitz M, Masche N, Flemming P, Stern C, Manns MP, Wagner S, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma according to new staging classifications. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129:1725–30.
153. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: Prognostic features and survival. *Gut*. 2001;48:103–9.
154. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: A study based on 926 patients. *Cancer*. 2002;94:1760–9.
155. Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, Isomoto H, Takeshima F, Hayashida K, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:805–11.
156. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grotola A, del Buono M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: Estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology*. 2000;32:233–8.
157. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), investigators. *Hepatology*. 1998;28:751–5.
158. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology*. 2004;40:1396–405.
159. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: An analysis of 403 patients. *Gut*. 2005;54:419–25.
160. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010;30:61–74.
161. Hsu CY, Huang YH, Hsia CY, Su CW, Lin HC, Loong CC, et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: The Taipei Integrated Scoring System. *J Hepatol*. 2010;53:108–17.
162. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146:1691–700.
163. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:1527–36.
164. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: Which is the best tool available? *J Hepatol*. 2004;40:124–31.
165. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: Comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut*. 2005;54:411–8.
166. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Ganev H, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005;41:707–16.
167. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51:1274–83.
168. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Jan 12, pii: S0016-5085(16)00007-X. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.041. [Epub ahead of print].
169. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, Bruix J, Sherman M, Omata M, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:239–45.
170. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii41–8.
171. Llovet JM, di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698–711.
172. Clavien P-AP-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13:e11–22.
173. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734–9.
174. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164–71.
175. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429–42.
176. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012;32:348–59.
177. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111:255–64.
178. Weinmann A, Koch S, Sprinzl M, Kloeckner R, Schulze-Bergkamen H, Düber C, et al. Survival analysis of proposed BCLC-B subgroups in hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int*. 2015;35:591–600.
179. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
180. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.
181. Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguéz B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2008;68:6779–88.
182. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:1995–2004.
183. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2009;69:7385–92.
184. Lee JS, Chu IS, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology*. 2004;40:667–76.
185. Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology*. 2007;45:42–52.

186. Nault J-C, de Reyniès A, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. *Gastroenterology*. 2013;145:176–87.
187. Hoshida Y, Villanueva A, Sangiovanni A, Sole M, Hur C, Andersson KL, et al. Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C-related early-stage cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1024–30.
188. Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Lope CR, Forner A, et al. Post-progression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. Rationale for second line trial design. *Hepatology*. 2013;58:2023–31.
189. Iavarone M, Cabibbo G, Biolato M, Della Corte C, Maida M, Barbara M, et al. Predictors of survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma who permanently discontinued sorafenib. *Hepatology*. 2015;62:784–91.
190. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: An update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*. 2000;191:38–46.
191. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol*. 2000;32 1 Suppl:208–24.
192. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, del Gaudio M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:119–29.
193. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25:181–200.
194. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111:1018–22.
195. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:1908–16.
196. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 2012;99:855–63.
197. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park J-W, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015;62:440–51.
198. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2012;256:706–12, discusión 712–3.
199. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61:526–36.
200. Livraghi T, Meloni F, di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47:82–9.
201. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Serra C, Colecchia A, Maroni L, et al. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2014;46:257–63.
202. Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol*. 2013;59:89–97.
203. Burrel M, Llovet JM, Reig M, Ayuso C, Bruix J, Lope CR de, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012;56:1330–5.
204. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: Five-year survival analysis. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2012;35:1119–28.
205. Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol*. 2012;56:886–92.
206. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004;101:796–802.
207. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*. 2002;235:373–82.
208. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012;55:132–40.
209. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38:200–7.
210. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: Results from two Western centers. *Hepatology*. 2013;57:1426–35.
211. Rodríguez de Lope C, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl:575–87.
212. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: A French survey in 351 patients. *HPB (Oxford)*. 2014;16:357–65.
213. Han H-S, Shehta A, Ahn S, Yoon Y-S, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol*. 2015;63:643–50.
214. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013;58:724–9.
215. Finkelstein SD, Marsh W, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bonham A, et al. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2003;37:871–9.
216. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: An indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1294–300.
217. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of «ab initio» liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2015 Nov 13, doi: 10.1002/hep.28339. [Epub ahead of print].
218. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, 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.
219. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'Eng FK. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: A reappraisal. *Br J Surg*. 1995;82:122–6.
220. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intrarterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: A prospective randomised trial. *Lancet*. 1999;353:797–801.
221. Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Arch Surg*. 1998;133:183–8.
222. Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: A randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3137–44.
223. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: A randomised trial. *Lancet*. 2000;356:802–7.
224. Muto Y, Moriwaiki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1561–7.
225. Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, Puhon MA, Müllhaupt B, Clavien P-A. 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.
226. 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.
227. Shen Y-C, Hsu C, Chen L-T, Cheng C-C, Hu F-C, Cheng A-L. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): A meta-regression approach. *J Hepatol*. 2010;52:889–94.
228. Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011;54:532–40.
229. Liu CJ, Lee PH, Lin DY, Wu CC, Jeng LB, Lin PW, et al. Heparanase inhibitor PI-88 as adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma after curative resection: A randomized phase II trial for safety and dose-finding. *J Hepatol*. 2009;50:958–68.
230. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1344–54.
231. 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.
232. Jonas S, Bechtstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001;33:1080–6.
233. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 1999;19:311–22.
234. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*. 1998;27:1572–7.
235. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10:35–43.
236. Sociedad Española de Trasplante hepático (SETH). [Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Waiting lists, liver transplantation and quality indicators]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:702–16.
237. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434–40.

238. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med*. 2002;346:1074–82.
239. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: Experience in Japan. *Ann Surg*. 2004;240:451–9.
240. Di Sandro S, Slim AO, Giacomoni A, Lauterio A, Mangoni I, Aseni P, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Long-term results compared with deceased donor liver transplantation. *Transpl Proc*. 2009;41:1283–5.
241. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown RS Jr, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transpl*. 2007;7:1601–8.
242. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: Comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl*. 2005;11:1265–72.
243. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2007;94:78–86.
244. Kulik LM, Fisher RA, Rodrigo DR, Brown RS Jr, Freise CE, Shaked A, et al. Outcomes of living and deceased donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: Results of the A2ALL cohort. *Am J Transplant*. 2012;12:2997–3007.
245. Bhangui P, Vibert E, Majno P, Salloum C, Andreani P, Zocrato J, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Living versus deceased donor transplantation. *Hepatology*. 2011;53:1570–9.
246. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology*. 2001;33:1073–9.
247. Rimola A, Llovet JM, Navasa M, Bruix J, Londono MC, Fuster J, et al. Applicability of adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;43:104–9.
248. Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR, Samstein B, et al. Complications of living donor hepatic lobectomy—A comprehensive report. *Am J Transplant*. 2012;12:1208–17.
249. Terrault NA, Shiffman ML, Lok AS, Saab S, Tong L, Brown RS Jr, et al. Outcomes in hepatitis C virus-infected recipients of living donor vs. deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:122–9.
250. Yao FY, Bass NM, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy. *Liver Transpl*. 2004;10:621–30.
251. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, 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.
252. Heimbach JK, Hirose R, Stock PG, Schladt DP, Xiong H, Liu J, et al. Delayed hepatocellular carcinoma model for end-stage liver disease exception score improves disparity in access to liver transplant in the United States. *Hepatology*. 2015;61:1643–50.
253. Sociedad Española de Trasplante hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:82–91.
254. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A prospective study. *Ann Surg*. 2004;240:900–9.
255. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology*. 2005;234:954–60.
256. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 1997;226:688–701.
257. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl*. 2003;9:557–63.
258. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2005;11:767–75.
259. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50:123–8.
260. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl*. 2011;17 Suppl 2:S98–108.
261. 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.
262. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2004;239:150–9.
263. Herrero JL, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Inarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl*. 2008;14:272–8.
264. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:391–9.
265. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: A 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg*. 2007;246:502–11.
266. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transpl*. 2007;7:2587–96.
267. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg*. 2011;253:166–72.
268. Raj A, McCall J, Gane E. Validation of the «Metroticket» predictor in a cohort of patients transplanted for predominantly HBV-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011;55:1063–8.
269. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: Analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl*. 2006;12:1761–9.
270. Jatoi M, Puhl S, Thyagarajan V, Pelletier S, Magee J, Jeffery P, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the Milan criteria using the UNOS database. *Hepatology*. 2006;44:407A.
271. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transpl*. 2008;8:839–46.
272. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008;14:1107–15.
273. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology*. 2009;49:832–8.
274. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: A critical factor. *Am J Transpl*. 2010;10:129–37.
275. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011;55:814–9.
276. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143:985–6.
277. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour J-F, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. 2015;62:158–65.
278. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Monch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2006;12:1260–7.
279. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, Davern TJ 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008;48:819–27.
280. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg*. 2008;248:617–25.
281. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transpl*. 2009;9:1158–68.
282. Forner A, Bruix J. To expand or not to expand the criteria for hepatocellular carcinoma transplantation: Is downstaging the answer? *Gastroenterology*. 2009;137:375–6.
283. Jang JW, You CR, Kim CW, Bae SH, Yoon SK, Yoo YK, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:415–23.
284. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology*. 2015;61:1968–77.
285. Kasahara M, Kaihara S, Oike F, Ito T, Fujimoto Y, Ogura Y, et al. Living-donor liver transplantation with monosegments. *Transplantation*. 2003;76:694–6.
286. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, Kim-Schlunger L, Schiano T, Fishbein TM, et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: Extending UNOS priority criteria. *Ann Surg*. 2004;239:142–9.
287. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl*. 2008;14:935–45.
288. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1637–44.
289. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis*. 2007;25:310–2.
290. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012;262:43–58.

291. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;52:380–8.
292. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004;40:1352–60.
293. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1995;197:101–8.
294. Castellano L, Calandra M, del Vecchio Blanco C, de Sio I. Predictive factors of survival and intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhosis after percutaneous ethanol injection: Analysis of 71 patients. *J Hepatol*. 1997;27:862–70.
295. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005;234:961–7.
296. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: Complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003;226:441–51.
297. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:569–77.
298. Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: A long-term cohort study. *Hepatology*. 2011;53:136–47.
299. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: Treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999;210:655–61.
300. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003;228:235–40.
301. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127:1714–23.
302. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54:1151–6.
303. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129:122–30.
304. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:514–24.
305. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009;49:453–9.
306. Huang S, Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, et al. Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: A long-term follow-up. *Eur J Radiol*. 2014;83:552–8.
307. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006;243:321–8.
308. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010;252:903–12.
309. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;57:794–802.
310. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: A retrospective comparative study. *Radiology*. 2012;262:1022–33.
311. Takayama T, Makuuchi M, Hasegawa K. Single HCC smaller than 2 cm: Surgery or ablation?: Surgeon's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17:422–4.
312. Wang J-H, Wang C-C, Hung C-H, Chen C-L, Lu S-N. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:412–8.
313. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: A Markov model analysis. *Hepatology*. 2010;51:1284–90.
314. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59:300–7.
315. Raoul J, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:212–20.
316. Castells A, Bruix J, Ayuso C, Bru C, Montanya X, Boix L, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol*. 1995;22:410–5.
317. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD004787.
318. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: Is there proof of survival benefit? *J Hepatol*. 2012;56:984–6.
319. Ray CE Jr, Haskal ZJ, Geschwind JF, Funaki BS. The use of transarterial chemoembolization in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A response to the Cochrane Collaboration review of 2011. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:1693–6.
320. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:525–35.
321. Forner A, Real MI, Varela M, Bruix J. Transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2007;37 Suppl 2:S230–7.
322. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2010;33:41–52.
323. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology*. 2011;53:1580–9.
324. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology*. 2011;54:2238–44.
325. Lencioni R, Llovet J, Han G, Tak GH, Yang J, Leberre M, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol*. 2012;30 Suppl. 4, abstr LBA154.
326. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RTP, Blanc J-F, Yan L, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology*. 2014;60:1697–707.
327. Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, Vignali C, Bozzi E, Della Pina C, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol*. 2008;49:217–22.
328. Wang W, Shi J, Xie W-F. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Int*. 2010;30:741–9.
329. Ni J, Liu S, Xu L, Sun H, Chen Y. Transarterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation versus TACE and PRFA monotherapy in the treatment for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:653–9.
330. Lu Z, Wen F, Guo Q, Liang H, Mao X, Sun H. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:187–94.
331. Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JL. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:464–73.
332. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008;47:71–81.
333. Hilgard P, Hamami M, Fouly A El, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*. 2010;52:1741–9.
334. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138:52–64.
335. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011;54:868–78.
336. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57:1826–37.
337. Kalogeridi M-A, Zygogianni A, Kyrgias G, Kouvaris J, Chatziioannou S, Kelekis N, et al. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Hepatol*. 2015;7:101–12.
338. Ye W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, 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.
339. Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nilotrex or doxorubicin. *J Clin Oncol*. 2007;25:3069–75.
340. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*. 2013;31:3501–8.

341. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: Evidence-based management of hepatocellular carcinoma—an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1535–47.
342. Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology.* 1995;109:917–22.
343. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled, trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian, Programme). *Lancet.* 1998;352:17–20.
344. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:4338–46.
345. Liu CL, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Poon RT, Wong J. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:218–22.
346. Villa E, Ferretti I, Grottola A, Buttafoco P, Buono MG, Giannini F, et al. Hormonal therapy with megesterol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. *Br J Cancer.* 2001;84:881–5.
347. Giacomini A, Sergio A, Vanin V, Tartaro P, Paccagnella D, Mazzucco M, et al. Megesterol and embryonic extracts in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial in the pre-sorafenib era. *Hepatol Res.* 2010;40:153–60.
348. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;36:687–91.
349. Allgaier HP, Becker G, Olschewski M, Zähringer A, Blum H. Octreotide treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: First results of the randomized placebo-controlled double-blind Hector trial. *Hepatology.* 2003;38:760A.
350. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, Zähringer A, Blum HE. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: A randomized controlled double-blind study. *Hepatology.* 2007;45:9–15.
351. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:411–7.
352. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and lutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology.* 2004;40:1361–9.
353. Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol (a vit D analogue): An International randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatol.* 2005;42:17A.
354. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2007;27:55–76.
355. Hanahan D, Weinberg A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144:646–74.
356. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339:1546–58.
357. Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;140:1410–26.
358. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: A multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:835–44.
359. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099–109.
360. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4293–300.
361. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, 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.
362. Reig M, Matilla A, Bustamante J, Castells L, de La Mata M, Delgado M, et al. Recommendations for the management of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:741–52.
363. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4067–75.
364. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: Results from the randomized phase III BRISK-FL Study. *J Clin Oncol.* 2013;31:3517–24.
365. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans J, Ross P, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2015;33:559–66.
366. Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung JJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:172–9.
367. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter study in Italy. *Hepatology.* 2011;54:2055–63.
368. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, 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;68:609–17.
369. Abou-Alfa G, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? *J Clin Oncol.* 2008;26 May 20 Suppl. Abstract 4518.
370. Worns MA, Weinmann A, Pfingst K, Schulte-Sasse C, Messow CM, Schulze-Bergkamen H, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:489–95.
371. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist.* 2009;14:70–6.
372. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2290–300.
373. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2013;84:6–13.
374. Estfan B, Byrne M, Kim R. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: Hypertension as a potential surrogate marker for efficacy. *Am J Clin Oncol.* 2013;36:319–24.
375. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist.* 2010;15:85–92.
376. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S, Yanagita K, Ario K, Kitahara K, et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res.* 2012;42:879–86.
377. Reig M, Torres F, Rodríguez-Lope C, Forner A, Llarch N, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol.* 2014;61:318–24.
378. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: Results from the randomized phase III BRISK-PS Study. *J Clin Oncol.* 2013;31:3509–16.
379. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang Y-K, Lim HY, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:57–67.
380. Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y, Yen C-J, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:859–70.
381. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hesseimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer.* 2008;115:616–23.
382. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52–60.
383. Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: The issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis.* 2014;34:444–55.
384. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, van Laethem JL, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:55–63.
385. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366:883–92.
386. Fox EJ, Loeb LA. Cancer: One cell at a time. *Nature.* 2014;512:143–4.