

Guías de Práctica Clínica de EASL–EORTC: Tratamiento del carcinoma hepatocelular

European Association for the Study of the Liver*,
European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Introducción

Las Guías de Práctica Clínica (CPG) de EASL–EORTC sobre el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) definen el uso de las estrategias de vigilancia, diagnóstico y tratamiento recomendadas para los pacientes con este tipo de cáncer. Este es el primer esfuerzo conjunto europeo de la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) de proporcionar unas guías comunes para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Estas guías actualizan las recomendaciones presentadas por el panel de expertos en el CHC de la EASL publicado en 2001 [1]. Durante la última década se han producido varios avances clínicos y científicos y, por consiguiente, hay una necesidad urgente de una versión moderna del documento.

El objetivo de este documento es facilitar a médicos, pacientes, profesionales de la salud y encargados de decisiones políticas de Europa y de todo el mundo el proceso de toma de decisiones en función de datos basados en la evidencia. Los usuarios de estas guías deben tener presente que estas recomendaciones pretenden servir de guías para la práctica clínica en unas circunstancias en las que se dispone de todos los recursos y tratamientos posibles. Por consiguiente, deberán adaptar las recomendaciones a sus regulaciones locales y/o a las capacidades de los equipos, la infraestructura y las estrategias de coste–beneficio. Por último, este documento plantea algunas recomendaciones que deben ser útiles para facilitar el avance de la investigación y el conocimiento sobre esta enfermedad y contribuir, en última instancia, a mejorar la asistencia prestada a los pacientes.

Las CPG de EASL–EORTC sobre el tratamiento del carcinoma hepatocelular presentan recomendaciones basadas en el nivel de

evidencia y la fuerza de los datos (la clasificación de la evidencia es una adaptación de la del National Cancer Institute [2]) (Tabla 1A) y la fuerza de las recomendaciones se basa en sistemas anteriormente publicados (sistemas GRADE) (Tabla 1B).

Resumen de práctica clínica

Las guías de práctica clínica que siguen proporcionarán una orientación para el tratamiento actualizado de los pacientes con CHC al tiempo que aportarán una revisión en profundidad de todos los datos relevantes que conducen a las conclusiones.

Resumen de práctica clínica

Vigilancia

- Los pacientes con un riesgo alto de desarrollar un CHC deben ser incluidos en programas de vigilancia. Los grupos de riesgo alto se describen en la Tabla 3
(evidencia 1B/3A; recomendación 1A/B)
- La vigilancia debe ser llevada a cabo por personal experimentado, en todas las poblaciones de riesgo, con el empleo de ecografía abdominal cada 6 meses
(evidencia 2D; recomendación 1B)
Excepciones: Se recomienda un intervalo más corto entre los exámenes de seguimiento (cada 3-4 meses) en los siguientes casos: (1). Cuando se ha detectado un nódulo de menos de 1 cm (véase la política de recordatorio), (2). En la estrategia de seguimiento tras la resección o los tratamientos locorregionales
(evidencia 3D; recomendación 2B)
- En los pacientes que están en lista de espera para un trasplante hepático debe realizarse un cribaje del CHC con objeto de detectar y tratar la progresión tumoral, y para facilitar la definición de políticas de prioridad para el trasplante
(evidencia 3D; recomendación 1B)

Política de recordatorio

- En los pacientes cirróticos, los nódulos de menos de 1 cm de diámetro detectados mediante ecografía deben ser objeto de un seguimiento cada 4 meses durante el primer año y de exámenes regulares cada 6 meses a partir de entonces
(evidencia 3D; recomendación 2B)
- En los pacientes cirróticos, el diagnóstico del CHC en nódulos de 1-2 cm de diámetro debe basarse en criterios no invasivos o en una confirmación anatomopatológica demostrada mediante biopsia. En este último caso, se recomienda que las biopsias sean evaluadas por un hepatopatólogo experto. Se recomienda una segunda biopsia en caso de resultados no concluyentes, o de identificación de un crecimiento o un cambio del patrón de intensificación durante el seguimiento
(evidencia 2D; recomendación 1B)
- En los pacientes cirróticos, en los nódulos de más de 2 cm de diámetro puede diagnosticarse el CHC por la presencia de características típicas observadas con una sola técnica de imagen. En caso de duda o de hallazgos radiológicos atípicos, el diagnóstico deberá confirmarse mediante biopsia
(evidencia 2D; recomendación 1A)

Recibido el 15 de diciembre de 2011; aceptado el 15 de diciembre de 2011

Autores: Presidente: Josep M. Llovet (EASL); Michel Ducreux (EORTC). **Miembros del Grupo de Directrices de Práctica Clínica:** Riccardo Lencioni; Adrian M. Di Bisceglie; Peter R. Galle; Jean Francois Dufour; Tim F. Greten; Eric Raymond; Tania Roskams; Thierry De Baere; Michel Ducreux; y Vincenzo Mazzaferro. **Representantes del Consejo de Gobierno de la EASL:** Mauro Bernardi. **Revisores:** Jordi Bruix; Massimo Colombo; Andrew Zhu.

* Correspondencia: EASL Office, 7 rue des Battoirs, CH-1205 Geneva, Suiza.
Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

Correo electrónico: easloffice@easloffice.eu (European Association for the Study of the Liver).

Abreviaturas: VHC, Virus de la hepatitis C; SNP, Polimorfismo de nucleótido único; PEG, Polietilenglicol; HALT-C, Tratamiento antiviral de hepatitis C a largo plazo contra la cirrosis; EPIC, Evaluation of PegIntron in control of hepatitis C cirrhosis; TC, Tomografía computarizada; RM, Resonancia magnética; EpCAM, Molécula de adhesión celular epitelial; VPP, Valor predictivo positivo; qRT-PCR, Reacción en cadena de polimerasa-transcripción inversa en tiempo real; CUPI, Chinese University Prognostic Index; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program; SHARP, Sorafenib hepatocellular carcinoma assessment randomised protocol.

Estas Guías fueron elaboradas por la EASL y la EORTC y se publican simultáneamente en el *Journal of Hepatology* (volumen 56, número 4) y el *European Journal of Cancer* (volumen 48, número 5).



Disclaimer:

The Spanish version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Resumen de práctica clínica

Diagnóstico

- El diagnóstico del CHC se basa en criterios no invasivos o en la anatomía patológica **(evidencia 2D; recomendación 1A)**
- El diagnóstico anatomopatológico del CHC se basa en las recomendaciones del Panel de Consenso Internacional. Se recomiendan la inmunotinción para GPC3, HSP70 y glutamina sintetasa y/o la expresión génica (*GPC3*, *LYVE1* y *survivina*) para diferenciar los nódulos displásicos de grado alto del CHC inicial **(evidencia 2D; recomendación 2B)**
Puede contemplarse el uso de otras tinciones adicionales para detectar características de células progenitoras (K19 y EpCAM) o para evaluar la neovascularización (CD34)
- Los criterios no invasivos solamente pueden aplicarse a los pacientes cirróticos y se basan en exploraciones de imagen obtenidas mediante TC multidetector de 4 fases o mediante RM con contraste dinámica. El diagnóstico debe basarse en la identificación de la característica distintiva típica del CHC (hipervascularidad en la fase arterial con lavado en las fases venosa portal o tardía). Aunque se precisa una sola técnica de imagen para los nódulos de un diámetro superior a 1 cm **(evidencia 2D; recomendación 2B)**, se recomienda un enfoque más conservador, con el uso de 2 técnicas de imagen en contextos subóptimos. El papel de la ecografía con contraste (CEUS) y de la angiografía es controvertido. La PET tiene poca exactitud en el diagnóstico temprano

Sistemas de estadiaje

- Los sistemas de estadiaje del CHC deben definir la predicción de la evolución y la asignación del tratamiento. Deben facilitar el intercambio de información, la predicción del pronóstico y el diseño de ensayos. Dada la naturaleza del CHC, las principales variables pronósticas son el estadio tumoral, la función hepática y el estado funcional
- Se recomienda el sistema de estadiaje BCLC para la predicción del pronóstico y la asignación del tratamiento **(evidencia 2A; recomendación 1B)**
Este sistema de estadiaje puede aplicarse a la mayoría de los pacientes con CHC, en tanto en cuanto se incorporen consideraciones específicas para subpoblaciones especiales (trasplante hepático)
- No se recomiendan en la práctica clínica otros sistemas de estadiaje aplicados solos o en combinación con el BCLC
- La clasificación molecular del CHC basada en firmas génicas o en anomalías moleculares no está preparada aún para la aplicación clínica **(evidencia 2A; recomendación 1B)**

Tratamiento

- La asignación del tratamiento se basa en el sistema de asignación de BCLC

Resección

- La resección es la opción de tratamiento de primera línea en los pacientes con tumores solitarios y una función hepática bien preservada, definida como una bilirrubina normal con un gradiente de presión venosa hepática ≤ 10 mmHg o un recuento de plaquetas ≥ 100.000 **(evidencia 2A; recomendación 1B)**
Se recomiendan las resecciones anatómicas **(evidencia 3A; recomendación 2C)**
- Otras indicaciones para pacientes con tumores multifocales que cumplan los criterios de Milán (≤ 3 nódulos de ≤ 3 cm) o con una hipertensión portal leve no aptos para el trasplante hepático requerirán comparaciones prospectivas frente a los tratamientos locorreregionales **(evidencia 3A; recomendación 2C)**
- La mortalidad perioperatoria esperada de la resección hepática en los pacientes cirróticos es del 2%-3%
- No se ha demostrado que los tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes mejoren los resultados clínicos en los pacientes tratados con resección (o ablación local) **(evidencia 1D; recomendación 2C)**
- La recurrencia tumoral constituye la complicación principal de la resección y el patrón de recurrencia influye en la asignación del tratamiento posterior y sus resultados. En caso de recurrencia, el paciente deberá ser reevaluado mediante un estadiaje BCLC, y deberá ser tratado de nuevo en consecuencia

Trasplante hepático

- El trasplante hepático se considera la opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con tumores únicos de menos de 5 cm o con ≤ 3 nódulos de ≤ 3 cm (criterios de Milán) que no son aptos para la resección **(evidencia 2A; recomendación 1A)**
- La mortalidad perioperatoria y la mortalidad a un año esperadas son de aproximadamente un 3% y $\leq 10\%$, respectivamente
- No se han establecido criterios de límites de extensión del tumor para el trasplante hepático en el CHC. Una expansión modesta de los criterios de Milán aplicando el "hasta siete" en los pacientes sin invasión microvascular alcanza unos resultados competitivos, y por tanto esta indicación requerirá una validación prospectiva **(evidencia 2B; recomendación 2B)**
- Cabe contemplar el tratamiento neoadyuvante para las terapias locorreregionales si la lista de espera es de más de 6 meses, dados los datos de coste-efectividad y las tasas de respuesta tumoral favorables, a pesar de que la influencia en los resultados a largo plazo es incierta **(evidencia 2D; recomendación 2B)**
- Las políticas de reducción del estadio para los CHC que superan los criterios convencionales no pueden recomendarse, y deben explorarse en el contexto de estudios prospectivos destinados a evaluar variables de valoración de supervivencia y de progresión de la enfermedad **(evidencia 2D; recomendación 2C)**
La evaluación de la reducción del estadio debe seguir los criterios RECIST modificados
- El trasplante hepático de donante vivo constituye una opción alternativa en los pacientes con una lista de espera de más de 6-7 meses, y constituye un contexto adecuado para explorar una ampliación de las indicaciones en el marco de programas de investigación **(evidencia 2A; recomendación 2B)**

Ablación local

- La ablación local con radiofrecuencia o inyección percutánea de etanol se considera el tratamiento estándar en los pacientes con tumores BCLC 0-A no aptos para la cirugía **(evidencia 2A; recomendación 1B)**
Otros tratamientos ablativos, como las microondas o la crioablación, se encuentran todavía en fase de investigación
- La ablación por radiofrecuencia se recomienda en la mayor parte de los casos como principal terapia ablativa en los tumores de menos de 5 cm debido al control significativamente mejor de la enfermedad **(evidencia 1iD; recomendación 1A)**
La inyección de etanol se recomienda en casos en los que la ablación por radiofrecuencia no es viable técnicamente (alrededor del 10%-15%)
- En los tumores de < 2 cm, BCLC 0, ambas técnicas alcanzan respuestas completas en más del 90% de los casos, con buenos resultados a largo plazo. No está claro si pueden considerarse o no alternativas competitivas a la resección **(evidencia 1iA; recomendación 1C)**

Quimioembolización y tratamientos percutáneos

- Se recomienda la quimioembolización en pacientes con tumores en estadio BCLC B, multinodulares, asintomáticos, sin invasión vascular ni extensión extrahepática **(evidencia 1iiA; recomendación 1A)**
El uso de microesferas liberadoras de fármacos ha mostrado unas tasas de respuesta similares a las de las partículas de gelspuma-lipiodol asociadas a menos acontecimientos adversos sistémicos **(evidencia 1D; recomendación 2B)**
Se desaconseja la quimioembolización en pacientes con hepatopatía descompensada, disfunción hepática avanzada, invasión macroscópica o extensión extrahepática **(evidencia 1iiA; recomendación 1B)**
No se recomienda la embolización blanda
- La radioterapia interna con microesferas de vidrio ^{131}I o ^{90}Y ha mostrado unos resultados antitumorales prometedores, con un perfil de seguridad favorable, pero no puede recomendarse como tratamiento estándar. Será necesaria una investigación con nuevos ensayos para establecer su papel de eficacia competitivo en esta población **(evidencia 2A; recomendación 2B)**
- La quimioterapia intraarterial selectiva o la lipiodolización no se recomiendan para el tratamiento del CHC **(evidencia 2A; recomendación 2B)**

Resumen de práctica clínica

- La radioterapia externa conformal tridimensional se encuentra en fase de investigación, y no disponemos de evidencias que respalden este enfoque terapéutico en el tratamiento del CHC (**evidencia 3A; recomendación 2C**)

Tratamientos sistémicos

- Sorafenib es el tratamiento sistémico estándar para el CHC. Está indicado en los pacientes con una función hepática bien preservada (clase A de Child-Pugh) y con tumores avanzados (BCLC C) o en aquellos en los que los tumores progresan con los tratamientos locoregionales (**evidencia 1iA; recomendación 1A**)
- No disponemos de marcadores clínicos ni biomarcadores moleculares que permitan identificar a los pacientes con una mejor respuesta a sorafenib (**evidencia 1A; recomendación 2A**)
- La quimioterapia sistémica, tamoxifeno, la inmunoterapia, los antiandrógenos y los fármacos derivados de plantas medicinales no se recomiendan para el tratamiento clínico de los pacientes con CHC (**evidencia 1-2A; recomendación 1A/B**)
- No disponemos de ningún tratamiento de segunda línea para los pacientes con intolerancia a sorafenib o fallo de este tratamiento. En este contexto se recomienda el mejor tratamiento de apoyo o la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos (**recomendación 2B**)
- En circunstancias específicas, puede usarse la radioterapia para aliviar el dolor en los pacientes con metástasis óseas (**evidencia 3A; recomendación 2C**)
- Los pacientes en estadio BCLC D deben recibir un apoyo paliativo, que incluirá control del dolor, nutrición y apoyo psicológico. En general, no debe contemplarse su participación en ensayos clínicos (**recomendación 2B**)

Epidemiología, factores de riesgo y prevención

- La incidencia del CHC está aumentando en Europa y en todo el mundo
- Se recomienda la vacunación contra la hepatitis B en todos los recién nacidos y en los grupos de alto riesgo (**evidencia: 2D; recomendación 1A**)
- Los organismos sanitarios de las administraciones deben recomendar políticas para la prevención de la transmisión del VHC/VHB, fomentar estilos de vida que eviten la obesidad y el abuso del alcohol (**evidencia 3A; recomendación 1A**) y controlar los trastornos metabólicos, como la diabetes (**evidencia 3; recomendación 2B**)
- En los pacientes con hepatitis crónica, se recomiendan los tratamientos antivirales que conducen a una supresión mantenida del VHB en la hepatitis B crónica y una respuesta viral sostenida en la hepatitis C, ya que se ha demostrado que previenen la progresión a la cirrosis y, por tanto, el desarrollo del CHC (**evidencia 1A; recomendación 1A**). La aplicación de tratamientos antivirales debe seguir las guías de la EASL para el tratamiento de la infección crónica de hepatitis B y C
- Una vez establecida la cirrosis, los efectos beneficiosos del tratamiento antiviral en la prevención del desarrollo del CHC no se han demostrado de forma robusta (**evidencia 1D; recomendación 2B**)

Tabla 1A. Niveles de evidencia según el diseño del estudio y las variables de valoración del National Cancer Institute: Niveles de evidencia PDQ para estudios del tratamiento del cáncer de adultos y pediátrico. Bethesda [2]¹.

Fuerza de la evidencia según el diseño del estudio:

Nivel 1: Ensayos clínicos controlados y aleatorizados o metaanálisis de estudios aleatorizados*

- (i) Doble ciego
- (ii) Sin ocultación de la administración del tratamiento

Nivel 2: Ensayos clínicos controlados no aleatorizados**

Nivel 3: Series de casos***

- (i) Series consecutivas de base poblacional
- (ii) Casos consecutivos (que no son de base poblacional)
- (iii) Casos no consecutivos

Fuerza de la evidencia según las variables de valoración:

A. Mortalidad total (o supervivencia global en un periodo de tiempo definido)

B. Mortalidad por causa específica (o mortalidad por causa específica en un periodo de tiempo definido)

C. Evaluación cuidadosa de la calidad de vida

D. Variables sustitutivas indirectas#

- (i) Supervivencia libre de eventos
- (ii) Supervivencia libre de enfermedad
- (iii) Supervivencia libre de progresión
- (iv) Tasa de respuesta tumoral

¹National Cancer Institute: Niveles de evidencia PDQ® para estudios del tratamiento del cáncer de adultos y pediátrico. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Fecha de la última modificación 26/agosto/2010. Accesible en: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional>. Acceso <1 de marzo de 2011>.

*El ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado (1i) es el patrón de referencia por lo que respecta al diseño de estudio. Los metaanálisis de estudios aleatorizados se incluyen en la misma categoría de fuerza de la evidencia que los estudios aleatorizados.

**Esta categoría incluye los ensayos en los que la asignación del tratamiento se ha hecho por fecha de nacimiento, número de historia clínica (los denominados estudios cuasi-aleatorizados) o los análisis de subgrupos de estudios aleatorizados (o estudios de fase II aleatorizados).

***Todos los demás estudios prospectivos (estudios de cohorte) o retrospectivos (estudios de casos y controles, series de casos).

#Estas variables de valoración pueden estar sujetas a la interpretación del investigador. Y lo que es más importante, pueden traducirse, aunque no automáticamente, en un beneficio directo para el paciente, como la supervivencia o la calidad de vida. No obstante, en muchas circunstancias es razonable utilizar un tratamiento que mejora estas variables sustitutivas mientras se esperan los resultados de las variables de valoración más definitivas para respaldar su empleo.

Epidemiología

La carga del cáncer está aumentando en todo el mundo. Cada año hay más de 10,9 millones de nuevos casos de cáncer y 6,7 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia son los de pulmón, mama y colorrectal, mientras que las causas de muerte por cáncer más frecuentes son las de pulmón, estómago e hígado [3,4]. El cáncer hepático es el sexto cáncer más frecuente (749.000 nuevos casos), la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer (692.000 casos), y supone un 7% del total de cánceres [4]. El CHC representa más del 90% de los cánceres primarios de hígado y constituye un problema de salud mundial.

La incidencia del CHC aumenta progresivamente con el avance de la edad en todas las poblaciones, y alcanza un máximo a la

Tabla 1B. Grados de la evidencia y las recomendaciones (adaptado del sistema GRADE).

Grados de la evidencia	Notas	Símbolo
Calidad alta	Es muy improbable que una mayor investigación modifique la confianza atribuida a la estimación del efecto	A
Calidad moderada	Es probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y pueda modificarla	B
Calidad baja o muy baja	Es muy probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y es probable que pueda modificarla. Toda estimación del efecto es incierta	C
Grados de recomendación	Notas	Símbolo
Está justificada una recomendación fuerte	Los factores que influían en la fuerza de la recomendación fueron la calidad de la evidencia, los resultados de presunta importancia para el paciente y el coste	1
Recomendación más débil	Variabilidad en preferencias y valores o mayor incertidumbre: más probable que esté justificada una recomendación débil La recomendación se hace con menor certidumbre: coste o consumo de recursos superior	2

Nación	M	F
Albania	5,8	2,9
Austria	9,3	2,9
Bélgica	3,3	1,5
Bosnia-Herzegovina	4,3	1,5
Bulgaria	5,6	2,2
Croacia	7,7	2,4
República Checa	5,9	2,4
Dinamarca	4,0	1,3
Estonia	3,5	1,5
Finlandia	5,8	2,4
Francia	10,5	2,2
Alemania	6,2	2,2
Gran Bretaña	3,8	1,7
Grecia	5,2	2,0
Países Bajos	2,0	0,8
Hungría	7,5	2,0
Irlanda	3,4	1,5
Italia	13,4	4,4
Letonia	4,6	1,8
Lituania	4,1	1,4
Luxemburgo	9,8	3,8
Macedonia	5,3	2,3
Moldavia	14,2	4,6
Montenegro	5,3	2,5
Noruega	2,2	1,0
Polonia	3,1	1,5
Portugal	3,5	1,2
Rumania	8,1	3,0
Rusia	4,4	1,9
Serbia	4,8	2,6
Eslovenia	5,4	1,8
España	9,6	2,5
Suecia	3,2	1,4
Suiza	7,8	2,3
Ucrania	3,2	1,6



Figura 1. Tasas de incidencia del cáncer primario hepático según la distribución geográfica en Europa. Tasas de incidencia de cáncer hepático por 100.000, ajustadas para la edad en Europa en 2008. La intensidad del color es proporcional a la magnitud de la incidencia. M, varones; F, mujeres. (Datos de: Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2010. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr>.)

edad de 70 años [5]. En las poblaciones china y negra africana, la media de edad de los pacientes con el tumor es apreciablemente inferior. Esto contrasta notablemente con lo observado en Japón, en donde la incidencia del CHC es máxima en la cohorte de varones de 70–79 años de edad [6]. El CHC muestra un intenso predominio en el sexo masculino, con una relación de varones a mujeres que se estima en 2,4 [4].

El patrón de presencia del CHC muestra una clara distribución geográfica, con las tasas de incidencia máximas en Asia Oriental, África Subsahariana y Melanesia, en donde se da el 85% del total de casos [3,4]. En los países desarrollados, la incidencia es baja, excepto en el Sur de Europa, en donde la incidencia en los varones (tasas de incidencia estandarizadas para la edad de 10,5 por 100.000) es significativamente superior a la de otros países desarrollados [7] (Figura 1).

Hay una incidencia creciente del CHC a nivel mundial. Globalmente, las tasas de incidencia y de mortalidad fueron de 65.000 y 60.240 casos en Europa y de 21.000 y 18.400 casos en los Estados Unidos, respectivamente, en 2008. Se estima que al llegar al año 2020 el número de casos alcanzará los 78.000 y 27.000, respectivamente [4]. Las personas infectadas por el VHC en Europa durante el periodo 1940–1960 y en los Estados Unidos de América (EEUU) una década después han llevado al actual aumento de la incidencia del CHC. En Europa, las tasas de incidencia y de mortalidad descritas son heterogéneas. La mortalidad por CHC durante las últimas décadas ha aumentado en los varones en la mayoría de los países (es decir, Austria, Dinamarca, Alemania, Grecia, Irlanda, Portugal, Noruega, España, Suiza y Reino Unido), pero se ha reducido en otros (Finlandia, Francia, Italia, Países Bajos y Suecia) [7]. En los Estados Unidos, la tasa de muertes por CHC parece haber aumentado en alrededor de un 40% a lo largo del periodo 1990–2004, mientras que la tasa global de muertes por cáncer ha disminuido en aproximadamente un 18% durante el mismo periodo de tiempo [8]. Aparte de la aparición de la hepatopatía debida a la hepatitis C, este aumento de la incidencia puede haberse debido también a un aumento del CHC relacionado con el VHB, en especial en los inmigrantes procedentes de países endémicos. Por el contrario, en Japón, un país en el que las consecuencias del CHC asociado al VHC se observaron por primera vez después de la Segunda Guerra Mun-

dial, se ha apreciado una disminución de la incidencia de esta neoplasia por primera vez desde 1990 [6]. Por último, las consecuencias de la vacunación universal de los niños pequeños frente al VHB han reducido la tasa de CHC asociado al VHB en los países endémicos. Hasta el momento, esto se ha observado en los niños de Taiwán, pero se prevé que se ponga más claramente de manifiesto a medida que estos niños vacunados alcancen la edad adulta [9].

Etiología y factores de riesgo

Aproximadamente el 90% de los CHC se asocian a un factor de riesgo subyacente conocido (Tabla 2). Los factores más frecuentes son la hepatitis vírica crónica (tipos B y C), el consumo de alcohol y la exposición a aflatoxina. En África y Asia Oriental, la parte más importante de casos atribuibles es la de los debidos a la hepatitis B (60%), mientras que en los países occidentales desarrollados, solamente un 20% de los casos pueden atribuirse a la infección por el VHB, y la hepatitis crónica C es en cambio el principal factor de riesgo [3]. A nivel mundial, aproximadamente el 54% de los casos pueden atribuirse a la infección por VHB (que afecta a 400 millones de personas en todo el mundo) mientras que un 31% pueden atribuirse a la infección por VHC (que afecta a 170 millones de personas), con lo que quedan aproximadamente un 15% asociados a otras causas.

La cirrosis es un factor de riesgo importante para el CHC, y puede ser producida por la hepatitis crónica vírica, el alcohol, enfermedades metabólicas hereditarias como la hemocromatosis o el déficit de alfa-1-antitripsina y la hepatopatía grasa no alcohólica. Todas las formas etiológicas de cirrosis pueden verse complicadas por la formación de tumores, pero el riesgo es mayor en los pacientes con infección de hepatitis. Globalmente, una tercera parte de los pacientes cirróticos desarrollan un CHC a lo largo de la vida [10]. Los estudios de seguimiento a largo plazo han puesto de manifiesto que cada año aproximadamente un 1%–8% de los pacientes con cirrosis desarrolla un CHC (por ejemplo, un 2% de los pacientes cirróticos con infección por VHB y un 3%–8% de los pacientes cirróticos con infección por VHC) [11]. En general, las características indicativas de la gravedad de la hepatopatía (recuento de plaquetas bajo de menos de 100×10^3 , presencia de varices esofágicas), además de la edad avanzada y el sexo masculino, están correlacionadas con el desarrollo del CHC en los pacientes con cirrosis [12]. Estudios recientes han puesto de manifiesto que la incidencia del cáncer hepático aumenta en paralelo con la presión portal medida directamente [13] o en paralelo con el grado de rigidez hepática medido con elastografía transitoria [14,15].

Varios estudios han identificado los factores relacionados con el VHB como factores predictivos clave de la aparición del CHC en los pacientes con infección de hepatitis crónica B [16]. La seropositividad para el antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg) [17], la carga viral elevada [18], y el genotipo C [19] son factores predictivos independientes para la aparición del CHC. Además, la carga viral de hepatitis B está correlacionada con el riesgo de progresión a la cirrosis [20]. De igual modo, en un reciente metaanálisis, se ha afirmado que el VHC genotipo 1b aumenta el riesgo de desarrollo de un CHC [21].

La exposición alimentaria a la aflatoxina B1, derivada de los hongos *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*, constituye un cofactor importante para la aparición de CHC en algunas partes de África y Asia. Estos mohos son ubicuos en la naturaleza y contaminan diversos alimentos básicos en las regiones tropicales y subtropicales. Los estudios epidemiológicos han mostrado una intensa correlación entre el consumo alimentario de aflatoxina B1, las mutaciones del

Tabla 2. Distribución geográfica de los principales factores de riesgo para el CHC en todo el mundo.*

Área geográfica	TIAE M/F	Factores de riesgo		Alcohol (%)	Otros (%)
		VHC (%)	VHB (%)		
Europa	6,7/2,3	60-70	10-15	20	10
Sur	10,5/3,3				
Norte	4,1/1,8				
Norteamérica	6,8/2,3	50-60	20	20	10 (NASH)
Asia y África		20	70	10	10 (Aflatoxina)
Asia	21,6/8,2				
China	23/9,6				
Japón	20,5/7,8	70	10-20	10	10
África	1,6/5,3		54	15	
MUNDO	16/6	31			

*Actualizado de Llovet y cols. [99], según los datos de IARC [4]. TIAE, tasa de incidencia ajustada para la edad.

TP53 y la incidencia de CHC, específicamente en los individuos con infección por VHB [22]. Por lo que respecta a otros factores de riesgo, los pacientes con hemocromatosis desarrollan un CHC en hasta 45% de los casos [23], la mayoría de las veces en presencia de unos antecedentes de cirrosis, y el CHC está bien documentado como complicación de la cirrosis asociada al déficit de alfa-1-antitripsina [24]. El CHC aparece ocasionalmente en pacientes con enfermedad de Wilson, pero solamente en presencia de cirrosis [25].

La obesidad, la diabetes y la hepatopatía grasa se han identificado como causas del CHC [26,27], aunque los mecanismos a través de los cuales estos trastornos solapados contribuyen al desarrollo del cáncer continúan sin haberse aclarado. La cirrosis debida a una esteatohepatitis no alcohólica puede dar lugar a un CHC, pero parece que estos factores pueden ser, además, aditivos al de la hepatitis crónica vírica [27]. Los datos epidemiológicos en favor de una relación entre el consumo de cigarrillos y la aparición del CHC han sido tradicionalmente contradictorios [26], pero hay evidencias recientes que respaldan que el tabaquismo constituye un cofactor claro [28]. Los fumadores intensos tienen un riesgo superior al de los no fumadores. En la población general, la incidencia de CHC es más alta en los pacientes con infección por VIH en comparación con los controles, y el VIH parece ser un cofactor aditivo que incrementa el riesgo de CHC en los pacientes con hepatitis crónica vírica [29].

La identificación de mutaciones en el DNA de la línea germinal que definen a los pacientes con un riesgo elevado de presentar cáncer se ha convertido en un verdadero reto para los programas de vigilancia y las estrategias de quimioprevención. Este es el caso de las mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* y el aumento del riesgo de cáncer de mama o de ovario [30] o de los genes involucrados en la reparación de las discrepancias de DNA y el cáncer de colon hereditario [31]. En el CHC, un reciente estudio de casos y controles ha observado una asociación significativa entre un polimorfismo del gen del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el riesgo de CHC [32], mientras que otro estudio sugiere la predisposición genética de los SNP en loci involucrados en la respuesta inmunitaria [33]. Estos resultados deberán ser validados por investigadores independientes.

Prevención

La prevención primaria del CHC puede obtenerse con la vacunación universal contra la infección por el VHB [9]. Se recomienda la vacunación contra la hepatitis B en todos los recién nacidos y en los grupos de alto riesgo, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud [34]. Dado que la transmisión perinatal o postnatal temprana constituye una causa importante de infecciones crónicas por VHB a nivel mundial, la primera dosis de vacuna de la hepatitis B debe administrarse tan pronto como sea posible tras el nacimiento, incluso en los países de endemicidad baja (los que tienen una prevalencia de portadores de HBsAg < 2%). La vacunación se recomienda también en cohortes de edad específicas (adolescentes jóvenes) y en individuos con factores de riesgo para contraer la infección por VHB (es decir, profesionales de la salud, personas que viajan a zonas en las que la infección por VHB es prevalente, consumidores de drogas inyectadas y personas con múltiples parejas sexuales).

El tratamiento antiviral de los pacientes con infección crónica de hepatitis B o C debe seguir las recomendaciones de las guías existentes de la EASL [35,36]. En la actualidad se dispone de interferón, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir para el tratamiento del VHB, pero solamente hay datos de seguimiento a largo plazo para valorar su efecto en la prevención se-

cundaria para interferón y lamivudina. Los estudios observacionales en los que se ha evaluado el efecto del interferón han mostrado un posible efecto de reducción de la incidencia de CHC [37], pero esto no se ha confirmado en estudios de casos y controles realizados en Asia [38]. De igual modo, un ensayo controlado y aleatorizado (ECA) en el que se evaluó el efecto de lamivudina mostró una reducción significativa de la incidencia de CHC. No obstante, existe cierta preocupación respecto a los efectos obtenidos en este estudio puesto que la prevención de la aparición del CHC no fue la variable de valoración principal del estudio, y porque el efecto marginal obtenido desapareció tras aplicar un ajuste para las covariables [39]. En consecuencia, parece prudente concluir que la vigilancia del CHC debe mantenerse en los pacientes en los que ya está indicada antes de iniciar el tratamiento.

En la infección por el virus de la hepatitis C, los resultados de un metaanálisis de estudios retrospectivos sugieren que el riesgo de CHC se reduce en los pacientes con VHC que alcanzan una respuesta virológica sostenida (RVS) con un tratamiento antiviral de interferón-ribavirina [40]. Un vez establecida la cirrosis, no hay evidencias concluyentes que indiquen que el tratamiento antiviral permite prevenir o retrasar la aparición del CHC [41,42]. El tratamiento de mantenimiento con PEG-interferón en los pacientes cirróticos no ha reducido de forma significativa la incidencia del CHC según los estudios HALT-C [43,44] y EPIC [45]. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar el posible efecto preventivo de la combinación de nuevos inhibidores de proteasa (boceprevir, telaprevir) en los pacientes cirróticos.

Vigilancia

- La puesta en marcha de programas de vigilancia para identificar poblaciones candidatas de alto riesgo y para encontrar biomarcadores para la detección temprana del CHC constituye un importante objetivo de salud pública para reducir las muertes asociadas al CHC
(evidencia 1D; recomendación 1B)
Los organismos de política sanitaria y de investigación de la Administración deberán abordar estas necesidades
- Los pacientes con un riesgo alto de desarrollar un CHC deben ser incluidos en programas de vigilancia. Los grupos de riesgo alto se describen en la Tabla 3
(evidencia 1B/3A; recomendación 1A/B)
- La vigilancia debe ser llevada a cabo por personal experimentado, en todas las poblaciones de riesgo, con el empleo de ecografía abdominal cada 6 meses
(evidencia 2D; recomendación 1B)

Excepciones: Se recomienda un intervalo más corto entre los exámenes de seguimiento (cada 3-4 meses) en los siguientes casos: 1. Cuando se ha detectado un nódulo de menos de 1 cm (véase la política de recordatorio), 2. En la estrategia de seguimiento tras la resección o los tratamientos locorreregionales
(evidencia 3D; recomendación 2B)

- Es necesario desarrollar biomarcadores tumorales exactos para la detección precoz. Los datos existentes con los biomarcadores evaluados (es decir, AFP, AFP-L3 y DCP) indican que estas pruebas aportan resultados subóptimos para la práctica clínica habitual
(evidencia 2D; recomendación 2B)
- En los pacientes que están en lista de espera para un trasplante hepático debe realizarse un cribaje para el CHC con objeto de detectar y tratar la progresión del tumor y facilitar la definición de prioridades para el trasplante
(evidencia 3D; recomendación 1B)

La vigilancia consiste en la aplicación periódica de una prueba diagnóstica en los individuos que tienen riesgo de desarrollar una determinada enfermedad. Su utilidad y aplicabilidad se ven influidas por varios factores, como la incidencia de la enfermedad en cuestión en la población diana, la disponibilidad de una o varias pruebas diagnósticas eficientes a un coste asumible y su aceptabilidad por parte de la población diana, y la existencia de tratamientos y su efectividad [46]. El objetivo de la vigilancia es obtener una reducción de la mortalidad relacionada con la enfermedad. Esto suele conseguirse a través de un diagnóstico temprano (migración de estadio) que, a su vez, potencia la aplicabilidad y la relación coste-efectividad de los tratamientos curativos. Sin embargo, la migración del estadio no puede sustituir a la variable de valoración principal, que es la supervivencia del paciente.

El CHC es un trastorno que se presta a la vigilancia, puesto que los individuos en riesgo pueden ser identificados fácilmente debido a la presencia de la hepatitis vírica u otras hepatopatías subyacentes. De hecho, en los países occidentales, el CHC aparece sobre una base cirrótica en hasta un 90% de los casos [47], y la cirrosis es de por sí una enfermedad progresiva que afecta a la supervivencia del paciente. La presencia de cirrosis influye, por tanto, en las posibilidades de tratamiento antitumoral y afecta a sus resultados, lo cual hace que un diagnóstico temprano del CHC sea aún más crucial. Además, muchos de los tratamientos existentes pueden tener una influencia adversa sobre la cirrosis, y la causa exacta de la muerte, que podría ser la enfermedad subyacente o el CHC, no puede definirse con claridad en algunos casos. Por este motivo, una reducción de la mortalidad global constituye una variable de valoración más apropiada para evaluar la eficacia de la vigilancia.

Poblaciones diana

Pacientes cirróticos

El análisis de decisión y los modelos de coste-efectividad sugieren que una intervención se considera coste-efectiva si proporciona una ganancia en esperanza de vida de al menos 3 meses con un coste inferior a aproximadamente US\$ 50.000 por año de vida salvado [48]. Los estudios de coste-efectividad indican que una incidencia de 1,5%/año o superior justificaría la vigilancia del CHC en los pacientes cirróticos [49], independientemente de su etiología [10,17,50,51]. También puede ser posible identificar a pacientes cirróticos con un riesgo bajo de desarrollar un CHC [52-54] y por tanto excluirlos de la vigilancia, con lo que se ahorran costes, aunque este enfoque no ha sido demostrado todavía. En cambio, la presencia de una cirrosis avanzada (clase C de Child-Pugh) impide la utilización de tratamientos potencialmente curativos y, por tanto la vigilancia no es coste-efectiva en tales pacientes [1,55]. Como excepción, en los pacientes que están en lista de espera para un trasplante hepático, con independencia del estado funcional hepático, debe realizarse un cribado del CHC con objeto de detectar los tumores que superan los criterios convencionales y facilitar la definición de políticas de prioridades para el trasplante. Finalmente, aunque parece intuitivo que la vigilancia podría no ser coste-efectiva por encima de un determinado umbral de edad, la falta de datos impide adoptar una recomendación específica al respecto.

Individuos no cirróticos

Los pacientes con infección crónica por VHB presentan un riesgo de aparición de un CHC incluso en ausencia de cirrosis. En estos casos, el umbral de incidencia anual recomendado, por encima del cual debe recomendarse la vigilancia no es aplicable. El umbral de incidencia anual en estos pacientes está mal definido, aunque la

opinión de los expertos indica que estaría justificado si la incidencia del CHC fuera de al menos un 0,2%/año [56,57]. Así pues, es necesario elaborar un modelo de coste-beneficio en este escenario. La incidencia de CHC en portadores de VHB activos asiáticos o africanos adultos o en individuos con antecedentes familiares de CHC es superior a este valor, mientras que la incidencia del CHC oscila entre el 0,1% y el 0,4%/año en los pacientes occidentales con infección crónica por VHB [58,59]. La carga viral parece aumentar también el riesgo de desarrollar un CHC. En los pacientes asiáticos, un DNA de VHB en suero superior a 10.000 copias/mL se asoció a un riesgo anual superior al 0,2%/año [18].

Lamentablemente, la información sobre la incidencia del CHC en pacientes con hepatitis crónica C sin cirrosis es escasa y a veces contradictoria. Los datos de Japón parecen sugerir que los pacientes con fibrosis leve tienen una incidencia anual de CHC del 0,5% [51]. Un reciente estudio de los Estados Unidos ha señalado que el CHC se produce realmente en pacientes con hepatitis crónica C y fibrosis con formación de puentes, en ausencia de cirrosis (Metavir F3) [12]. El hecho de que la transición de la fibrosis avanzada y la cirrosis no pueda definirse con exactitud llevó a las guías de la EASL a recomendar la vigilancia también para los pacientes con fibrosis con formación de puentes [1]. Este panel avala también dicha política. A este respecto, la elastografía transitoria parece un instrumento prometedor para poder estratificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo de CHC [14,60].

La información acerca de la incidencia del CHC en los pacientes con hepatopatía crónica no viral y sin cirrosis, como la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, la hepatopatía autoinmune, la hemocromatosis genética, el déficit de α_1 -antitripsina y la enfermedad de Wilson es limitada [23-25,61]. Sin embargo, la evidencia existente sugiere que el CHC suele aparecer en estos contextos una vez establecida la cirrosis [1]. Ciertamente, los pacientes con síndrome metabólico o con esteatohepatitis no alcohólica conducente a una cirrosis deben ser objeto de vigilancia [62], mientras que el riesgo de aparición de un CHC no se ha establecido en los individuos no cirróticos.

Hepatitis crónica viral tratada

Los avances recientes del tratamiento han llevado a unas tasas relativamente altas de eliminación o supresión viral en los pacientes que reciben tratamiento para la hepatitis crónica B o C. Un tratamiento satisfactorio que da lugar a una respuesta virológica sostenida en la hepatitis crónica C, y a una seroconversión del HBeAg o una supresión sostenida del DNA de VHB en la hepatitis crónica B, reduce, pero no elimina el riesgo de CHC [63-66]. Debe ofrecerse la vigilancia a los pacientes con hepatitis crónica B tratados que continúan teniendo un riesgo de desarrollo de CHC debido a factores basales, así como a los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis inducida por el VHC, incluso después de alcanzada una respuesta virológica sostenida.

Pruebas de vigilancia

Las pruebas que pueden utilizarse en la vigilancia del CHC incluyen análisis serológicos y exploraciones de imagen. La técnica de imagen más ampliamente utilizada en la vigilancia es la ecografía (ECO). La ECO tiene una exactitud diagnóstica aceptable cuando se emplea como método de vigilancia (sensibilidad de entre el 58% y el 89%; especificidad superior al 90%) [67,68]. Un reciente metaanálisis de 19 estudios ha puesto de manifiesto que la vigilancia con ECO detectó la mayoría de los tumores de CHC antes de que se manifestaran clínicamente, con una sensibilidad en el conjunto de

Tabla 3. Recomendaciones para la vigilancia del CHC: categorías de pacientes adultos en los que se recomienda la vigilancia.

1.	Pacientes cirróticos, Child-Pugh estadio A y B*
2.	Pacientes cirróticos, Child-Pugh estadio C en espera de trasplante hepático**
3.	Portadores de VHB no cirróticos con hepatitis activa o antecedentes familiares de CHC***
4.	Pacientes no cirróticos con hepatitis crónica C y fibrosis hepática avanzada F3****

*evidencia 3A; fuerza B1;

**evidencia 3D; fuerza B1;

***evidencia 1B; fuerza A1 para pacientes asiáticos; evidencia 3D; fuerza C1 para pacientes occidentales;

****evidencia 3D; fuerza B1 para pacientes asiáticos; evidencia 3D; fuerza B2 para pacientes occidentales.

los estudios del 94%. Sin embargo, la ECO fue menos eficaz en la detección del CHC en una fase temprana, con una sensibilidad de tan solo el 63% [69]. En cambio, en un reciente estudio de cohorte de Japón en el que participaron 1432 pacientes, la vigilancia cuidadosa mediante ECO realizada por operadores muy experimentados permitió alcanzar un tamaño medio de los tumores detectados de $1,6 \pm 0,6$ cm, con menos de un 2% de los casos de más de 3 cm [70].

La amplia popularidad de la ECO deriva también de la ausencia de riesgos, el carácter no invasivo, la buena aceptación por parte de los pacientes y el coste relativamente moderado. No obstante, la detección del CHC mediante ECO sobre una base cirrótica es difícil. La cirrosis hepática se caracteriza por los tabiques fibrosos y los nódulos regenerativos. Estas manifestaciones producen un patrón tosco en la ECO, y ello puede limitar la identificación de los tumores pequeños. Teniendo en cuenta estas limitaciones, el rendimiento de la ECO en la detección precoz del CHC depende en gran medida del conocimiento experto del operador y de la calidad del equipamiento utilizado. Así pues, se recomienda una formación especial de los ecografistas. La reciente introducción de medios de contraste ecográficos no ha demostrado un aumento de la capacidad de la ECO de detectar tumores de CHC pequeños [71].

No disponemos de datos que respalden el uso de la TC multideetector ni de la RM dinámica en la vigilancia. La experiencia práctica sugiere que la tasa de resultados falsos positivos que conducen a la realización de nuevas pruebas es muy alta y que el método no es coste-efectivo. Estas circunstancias se superan en el contexto de la lista de espera para trasplante hepático, en el que la TC o la RM son alternativas a la ECO. El uso de estas técnicas debe considerarse también cuando la obesidad, la presencia de gas intestinal o las deformidades de la pared del tórax impiden una evaluación adecuada mediante ECO. Incluso en estas circunstancias, el riesgo debido a la radiación con la exposición repetida a la TC y el coste elevado de la RM hacen que su uso en la vigilancia a largo plazo sea discutible.

Los análisis serológicos que se han investigado o se están investigando para el diagnóstico precoz del CHC son la alfa-fetoproteína (AFP), la des-gamma-carboxi-protrombina (DCP) – también denominada protrombina inducida por la ausencia de vitamina KII (PI-VKA II) –, el cociente de AFP glucosilada (fracción L3) respecto a AFP total, la alfa-fucosidasa, y el glicopano 3 [12,72]. La AFP es el biomarcador más ampliamente utilizado del CHC. Se sabe que la elevación persistente de los niveles de AFP constituye un factor de riesgo para la aparición del CHC y puede utilizarse para ayudar a definir las poblaciones en riesgo [73]. Es de destacar que la AFP se ha utilizado principalmente con fines diagnósticos más que de vigilancia. Esto tiene importancia, puesto que su rendimiento como prueba diagnóstica no puede extrapolarse al contexto de la vigilancia. Como

prueba serológica para la vigilancia, la AFP tiene un rendimiento subóptimo. Un estudio aleatorizado [74] y un estudio observacional de base poblacional [75] han llegado a resultados opuestos. El segundo de estos estudios aporta un fundamento para el uso de la AFP en poblaciones especiales o en entornos de asistencia sanitaria en los que no se dispone con facilidad de ECO [75]. Sin embargo, cuando se combina con la ECO, los niveles de AFP tan solo proporcionan una detección adicional de un 6%–8% de los casos no identificados previamente mediante ECO. Las razones del rendimiento subóptimo de la AFP como análisis serológico en el contexto de la vigilancia son dobles. En primer lugar, los niveles fluctuantes de AFP en pacientes con cirrosis podrían reflejar exacerbaciones de la infección por VHB o VHC, la exacerbación de una hepatopatía subyacente o la aparición de un CHC [76]. En segundo lugar, tan solo un pequeño porcentaje de los tumores que se encuentran en un estadio inicial (10%–20%) presentan niveles séricos anormales de AFP, lo cual se ha correlacionado recientemente con una subclase molecular de CHC agresivos (clase S2, EpCAM positivo) [77-79]. Cuando se emplean como prueba diagnóstica, los niveles de AFP de 20 ng/ml muestran una buena sensibilidad pero una baja especificidad, mientras que con valores de corte superiores, de 200 ng/ml, la sensibilidad se reduce al 22% con una alta especificidad [80].

Todos los demás marcadores séricos se han evaluado generalmente, solos o en combinación, en un contexto de diagnóstico y no de vigilancia. Además, su rendimiento diagnóstico se ha evaluado a menudo en presencia de una prevalencia del CHC notablemente superior a la esperada en el contexto de la vigilancia [81]. En este último contexto, la DCP, determinada con un ensayo de primera generación, no aportó ventajas sustanciales respecto a la AFP [82]. Además, los niveles de DCP se han asociado a la invasión de la vena porta y al estadio tumoral avanzado, hecho este que impide el uso de este marcador para la detección precoz [82]. La situación es similar por lo que respecta a los niveles de la fracción AFP-L3 [83]. En la actualidad, ninguna de estas pruebas puede recomendarse para el examen de los pacientes con riesgo de desarrollar un CHC. Varios marcadores, como las proteínas fucosiladas, están siendo objeto de investigación en la actualidad [84].

En conclusión, la ECO puede considerarse la prueba más apropiada para la realización de la vigilancia. La combinación con la AFP no se recomienda, ya que la ganancia del 6%–8% en la tasa de detección no contrarresta el aumento de resultados falsos positivos, lo cual da lugar a un aumento de alrededor del 80% de los costes de cada CHC pequeño diagnosticado [69,85].

Eficacia de la vigilancia

Se han publicado dos ensayos controlados y aleatorizados sobre la vigilancia del CHC. En un estudio de base poblacional, se realizó una aleatorización por grupos (aleatorización entre municipios) para comparar la vigilancia (ECO y determinaciones de AFP cada 6 meses) con la ausencia de vigilancia en una población de pacientes chinos con infección de hepatitis crónica B, con independencia de la presencia de cirrosis [86]. A pesar de la adherencia subóptima al programa de vigilancia (55%), la mortalidad relacionada con el CHC se redujo en un 37% en el grupo de vigilancia como resultado del aumento de aplicabilidad de la resección en los casos detectados. El otro estudio de vigilancia basado en la AFP llevado a cabo en Qidong (China) en individuos de alto riesgo (varones, HBsAg+) no identificó diferencias en la supervivencia global [74].

Otros tipos de evidencias son las cohortes de base poblacional o no poblacional y el análisis de coste-efectividad, que refuerzan los efectos beneficiosos de los esquemas habituales de

Guías de Práctica Clínica

ECO [55,69,87-93]. Sin embargo, estos estudios son heterogéneos por lo que respecta al estadio y la etiología de la hepatopatía y los protocolos de vigilancia. Además, casi todos tienen sesgos metodológicos como el sesgo de tiempo de inicio (mejora aparente de la supervivencia debida a una anticipación del diagnóstico) y el sesgo de tiempo de duración (sobrerrepresentación de los tumores de crecimiento más lento). Aunque esto último es inevitable en este tipo de estudios, el sesgo de tiempo de inicio puede reducirse al mínimo con el empleo de fórmulas de corrección. Al aplicarlas, la ventaja de la vigilancia persistió [94].

Intervalo de vigilancia

El intervalo ideal de aplicación de la vigilancia para el CHC debe venir dada por dos características principales: rapidez del crecimiento tumoral hasta su límite de detectabilidad e incidencia del tumor en la población diana. Teniendo en cuenta el conocimiento existente respecto al tiempo medio de duplicación del volumen del CHC [87-89]; un intervalo de 6 meses constituye una opción razonable. No obstante, teniendo en cuenta que la variabilidad interpacientes es enorme, las guías japonesas han propuesto un intervalo más corto, de 3 meses [90,95]. Sin embargo, el único estudio aleatorizado en el que se compararon programas de 3 meses frente a 6 meses no detectó diferencia alguna [91]. Por otro lado, las comparaciones de cohortes de programas de 6 meses frente a 12 meses muestran resultados similares [52,92], mientras que los estudios retrospectivos identificaron un mejor rendimiento del intervalo de 6 meses por lo que respecta a la migración del estadio (CHC pequeño susceptible de tratamiento curativo) [96] y la supervivencia [97]. Un metaanálisis de estudios prospectivos ha puesto de manifiesto que la sensibilidad global de la vigilancia basada en ECO se reduce del 70% con un programa de 6 meses al 50% con el programa anual [69].

Por último, los estudios de coste-efectividad han indicado que la vigilancia semestral basada en ECO mejora la esperanza de vida ajustada para la calidad, a un coste razonable [98]. A la vista del conocimiento existente, un programa de vigilancia cada 6 meses parece la opción preferible. Resultaría difícil poner en marcha nuevos ensayos en este contexto.

Política de recordatorio

- En los pacientes cirróticos, los nódulos de menos de 1 cm de diámetro detectados mediante ecografía deben ser objeto de un seguimiento cada 4 meses durante el primer año y de exámenes regulares cada 6 meses a partir de entonces (**evidencia 3D; recomendación 2B**)
- En los pacientes cirróticos, el diagnóstico del CHC en nódulos de 1-2 cm de diámetro debe basarse en criterios no invasivos o en una confirmación anatomopatológica demostrada mediante biopsia. En este último caso, se recomienda que las biopsias sean evaluadas por un hepatopatólogo experto. Se recomienda una segunda biopsia en caso de resultados no concluyentes, o de identificación de un crecimiento o un cambio del patrón de intensificación durante el seguimiento (**evidencia 2D; recomendación 1B**)
- En los pacientes cirróticos, en los nódulos de más de 2 cm de diámetro puede diagnosticarse el CHC por la presencia de características típicas observadas con una sola técnica de imagen. En caso de duda o de hallazgos radiológicos atípicos, el diagnóstico deberá confirmarse mediante biopsia (**evidencia 2D; recomendación 1A**)

La política de recordatorio es crucial para el éxito de los métodos de vigilancia. Consiste en un algoritmo definido que debe seguirse cuando las pruebas de vigilancia muestran un resultado anormal. Esta definición debe tener en cuenta el objetivo ideal de la vigilancia, es decir, la identificación del CHC en un estadio muy inicial (2 cm o menos), cuando pueden aplicarse tratamientos radicales con la máxima probabilidad de curación a largo plazo [99]. En el caso del CHC, los resultados anormales de la ECO consisten en una lesión focal de nueva detección o una lesión hepática ya conocida que aumenta de tamaño y/o modifica su patrón de ecogenicidad [100].

Los estudios de anatomía patológica indican que la mayoría de los nódulos de menos de 1 cm que pueden detectarse en un hígado cirrótico no corresponden a un CHC [101]. Así pues, se recomienda un seguimiento estricto en estos casos (Figura 2). Una regla aceptada es la de considerar que cualquier nódulo de un tamaño superior a aproximadamente 1 cm es un resultado anormal del cribaje y justifica un mayor estudio [56]. Estos nódulos de nueva aparición deben poner en marcha la estrategia de recordatorio para el diagnóstico con criterios no invasivos o invasivos (biopsia), según lo descrito en el apartado de diagnóstico. Si no se logra alcanzar un diagnóstico con criterios no invasivos a causa del aspecto radiológico atípico, se recomienda la biopsia. En el caso de que incluso la biopsia aporte resultados no concluyentes, se recomienda un seguimiento estricto cada 4 meses. Cabe contemplar la realización de una segunda biopsia en caso de aumento de tamaño o cambio del patrón de intensificación. Tras la detección de un nódulo sospechoso, la política recomendada consiste en evaluar al paciente en un centro de referencia que disponga de los recursos humanos y técnicos apropiados [56].

Diagnóstico

- El diagnóstico del CHC se basa en criterios no invasivos o en la anatomía patológica (**evidencia 2D; recomendación 1A**)
- El diagnóstico anatomopatológico del CHC se basa en las recomendaciones del Panel de Consenso Internacional. Se recomiendan la inmunotinción para GPC3, HSP70 y glutamina sintetasa y/o los perfiles de expresión génica (*GPC3*, *LYVE1* y *survivina*) para diferenciar los nódulos displásicos de grado alto del CHC inicial (**evidencia 2D; recomendación 2B**)
Puede contemplarse el uso de otras tinciones adicionales para detectar características de células progenitoras (K19 y EpCAM) o para evaluar la neovascularización (CD34)
- Los criterios no invasivos solamente pueden aplicarse a los pacientes cirróticos y se basan en exploraciones de imagen obtenidas mediante TC multidetector de 4 fases o mediante RM con contraste dinámica. El diagnóstico debe basarse en la identificación de la característica distintiva típica del CHC (hipervascularidad en la fase arterial con lavado en las fases venosa portal o tardía). Aunque se precisa una sola técnica de imagen para los nódulos de un diámetro superior a 1 cm (**evidencia 2D; recomendación 2B**), se recomienda un enfoque más conservador, con el uso de 2 técnicas de imagen en contextos subóptimos.
El papel de la ecografía con contraste (CEUS) y de la angiografía es controvertido. La PET tiene poca exactitud en el diagnóstico temprano

En la actualidad, el diagnóstico precoz del CHC es posible en el 30%-60% de los casos en los países desarrollados y ello permite la aplicación de tratamientos curativos. De hecho, aunque los tumores de menos de 2 cm de diámetro constituían < 5% de los casos a

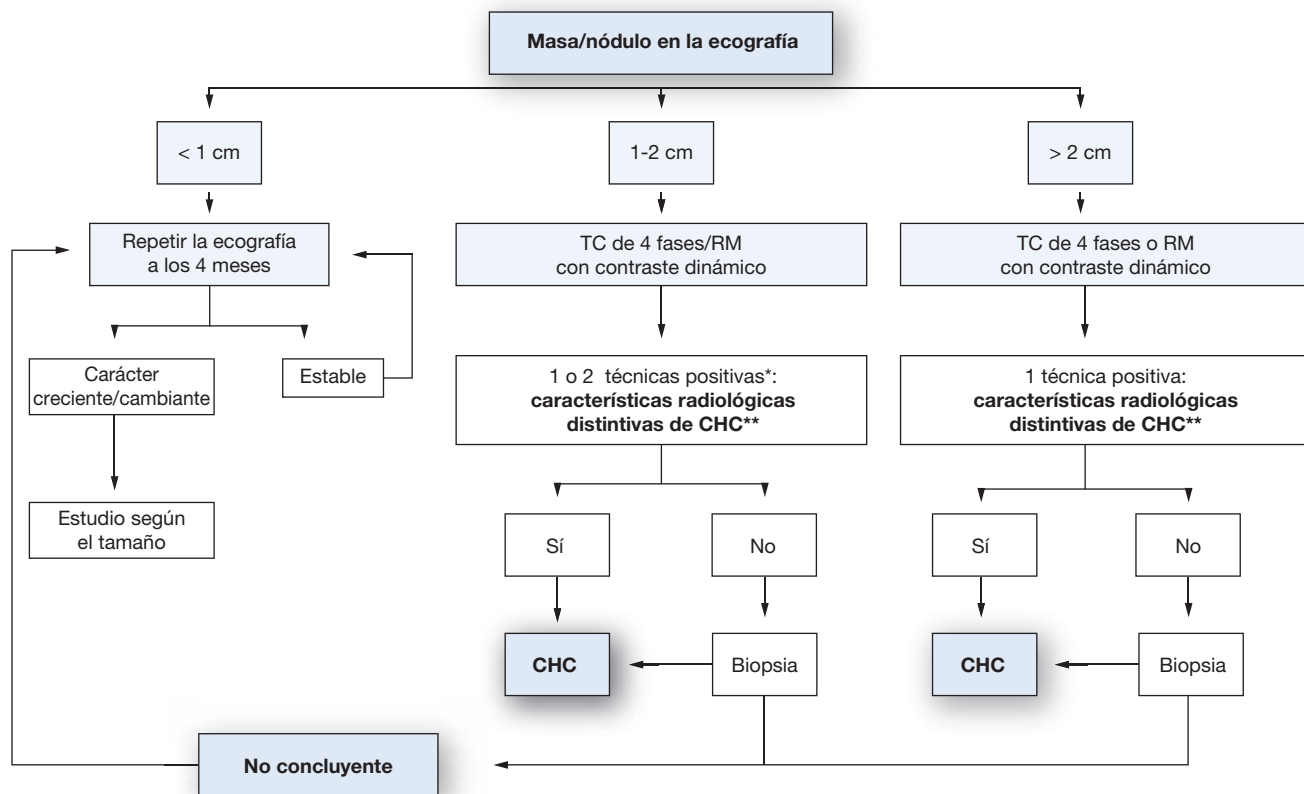


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y política de recordatorio. *Se recomienda una sola técnica de imagen tan solo en centros de excelencia con un equipo radiológico de máximo nivel. **Característica radiológica distintiva del CHC: hipervascularización arterial y eliminación en fase venosa/tardía.

comienzos de los años noventa en Europa, en la actualidad suponen hasta un 30% de los casos en Japón. Se prevé que esta tendencia continúe aumentando en paralelo con la aplicación más amplia de las políticas de vigilancia en los países desarrollados [102]. Sin embargo, la detección de estos nódulos de tamaño muy pequeño, de ~2 cm, plantea un verdadero reto diagnóstico, puesto que son difíciles de caracterizar mediante el examen radiológico o anatomopatológico [103-105].

La definición adecuada de los nódulos como lesiones preneoplásicas o como un CHC en un estadio inicial tiene consecuencias cruciales. Las lesiones displásicas deben ser objeto de un seguimiento con exploraciones de imagen a intervalos regulares, puesto que al menos una tercera parte de ellas evolucionan a un fenotipo maligno [106,107]. En cambio, los tumores en una fase inicial se tratan con intervenciones potencialmente curativas (aunque costosas), como la resección, el trasplante y la ablación percutánea. Así pues, existe una urgente necesidad de identificar mejores instrumentos para la caracterización de estas lesiones. De lo contrario, la relación coste-efectividad de las políticas de recordatorio aplicadas en el marco de programas de vigilancia se verán socavadas de un modo notable.

Diagnóstico no invasivo

El diagnóstico exacto de los nódulos hepáticos de pequeño tamaño es de capital importancia. Hasta el año 2000, el diagnóstico se basó en la biopsia. Este enfoque tiene ciertas limitaciones en cuanto a la viabilidad a causa de la localización y el riesgo de complicaciones, como la hemorragia o la siembra en el trayecto de la aguja [108]. Además, alcanzar una exactitud en la diferenciación

de los nódulos con displasia de alto grado respecto al CHC inicial resultaba complejo, puesto que la invasión del estroma, que es el criterio más relevante, es difícil de reconocer, incluso para un anatomopatólogo experto [105]. En 2001, un panel de expertos sobre el CHC reunidos en Barcelona por la EASL presentó por primera vez unos criterios no invasivos para el CHC, basados en una combinación de técnicas de imagen y resultados de laboratorio [1]. En principio, una conducta radiológica dinámica concreta (la captación de contraste en la fase arterial de la TC, la RM, la angiografía o la ECO) constituyó el armazón básico del diagnóstico radiológico del CHC en un estadio inicial. En los pacientes cirróticos con nódulos de un tamaño > 2 cm, los resultados coincidentes de dos técnicas de imagen se consideran diagnósticos, o alternativamente el de una técnica de imagen junto con unos niveles de AFP superiores a 400 ng/ml. En todas las demás circunstancias, la biopsia era obligatoria. En 2005, el panel de expertos de la EASL y las guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) adoptaron una nueva *característica radiológica distintiva del CHC*, a saber, la captación de contraste en la fase arterial y su eliminación en la fase venosa/tardía [109]. El diagnóstico no invasivo se establecía con una sola técnica de imagen en los nódulos de más de 2 cm que presentaban la característica radiológica distintiva del CHC y con dos técnicas de imagen coincidentes para los nódulos de 1-2 cm de diámetro (TC, RM y ECO con contraste). Los niveles de AFP dejaron de formar parte del esquema diagnóstico [109]. Las guías de la AASLD recientemente actualizadas han propuesto que una sola exploración de imagen (TC o RM) que muestre la *característica radiológica distintiva del CHC* basta para diagnosticar los tumores de 1-2 cm de diámetro [56].

Para actualizar las guías de la EASL respecto a los criterios diagnósticos no invasivos del CHC, se plantean dos cuestiones. En primer lugar, qué datos aportan una exactitud diagnóstica no invasiva fiable para los nódulos de 1-2 cm de diámetro teniendo en cuenta que las recomendaciones son aplicables a una amplia gama de médicos y radiólogos expertos. Y en segundo lugar, qué técnicas de imagen pueden usarse. Por lo que respecta a la primera cuestión, dos estudios prospectivos han puesto de manifiesto que el uso de 2 técnicas de imagen es un enfoque que tienen un VPP y una especificidad elevados [104,109]. En un estudio realizado en 89 casos consecutivos de nódulos de entre 0,5 y 2 cm detectados en programas de vigilancia en pacientes cirróticos, se observó que los criterios no invasivos son exactos en el diagnóstico del CHC, con una especificidad del 100% [104]. Lamentablemente, esta especificidad en términos absolutos tenía la contrapartida negativa de una sensibilidad baja, del 30%, lo cual implica que dos terceras partes de los nódulos requerían confirmación anatomopatológica. El otro estudio sugirió que el uso de un algoritmo secuencial permitiría mantener la especificidad absoluta pero aumentaría la sensibilidad, con un ahorro importante en cuanto a intervenciones de biopsia hepática para nódulos de 1-2 cm [110]. Un estudio retrospectivo en el que se presentó la exactitud diagnóstica de la RM en una serie amplia de pacientes trasplantados puso de manifiesto una tasa global de resultados falsos positivos superior al 10% al utilizar una sola técnica de imagen [111]. Por último, un estudio prospectivo reciente, en el que se ha evaluado la exactitud de las exploraciones de imagen en los nódulos de entre 1 y 2 cm detectados mediante ecografía, ha mostrado resultados de diagnóstico falso positivo – debidos en su mayor parte a nódulos con una displasia de alto grado – superiores al 10% con el empleo de 1 o de 2 técnicas de imagen, con una especificidad del 81% y 85%, respectivamente [112]. Así pues, el diagnóstico no invasivo de las lesiones de 1-2 cm continua siendo un verdadero reto, y no hay datos inequívocos al respecto basados en estudios de validación prospectivos. Aunque el panel considera la incorporación de la regla de 1 técnica con objeto de disponer de un enfoque uniforme en este campo, se recomienda una aplicación más cautelosa de esta regla en los contextos subóptimos, en los que la tecnología disponible o la experiencia local no sean del máximo nivel. En estas circunstancias, recomendamos el uso de dos técnicas coincidentes, puesto que las consecuencias negativas de las tasas elevadas de diagnósticos falsos positivos contrarrestan y superan a los efectos beneficiosos. Se recomienda la realización de nuevos estudios prospectivos para confirmar la exactitud de este enfoque, con objeto de respaldar una mayor fuerza de la recomendación, a un nivel 1A.

Por lo que respecta a las técnicas de imagen que deben utilizarse, se ha señalado el hecho de que la *característica radiológica distintiva del CHC* se basa en el rendimiento dinámico vascular del tumor. Esto limita el uso de la ECO con contraste, puesto que las microburbujas de la ECO quedan confinadas al espacio intravascular, a diferencia de lo que ocurre con la TC con contraste yodado o con la RM con gadolinio, en las que los medios de contraste estándares son eliminados rápidamente de la sangre para pasar al espacio extracelular. Un reciente estudio ha demostrado que lesiones distintas del CHC, es decir, el colangiocarcinoma, muestran una captación de contraste homogénea en la ECO con contraste, seguida de una eliminación, es decir, al patrón vascular que se supone que constituye la *característica distintiva del CHC* [113]. Así pues, se recomienda la RM y/o la TC de última generación, aplicando los protocolos descritos, para el diagnóstico no invasivo del CHC [114]. En cambio, los avances recientes en el uso de la RM o la TC de perfusión con medios de contraste específicos hepáticos no han aportado hasta el momento datos sólidos que respalden su uso como criterios alternativos.

Es importante señalar que la *característica radiológica distintiva del CHC* se da tan solo en un pequeño porcentaje de pacientes con tumores de muy pequeño tamaño (1-2 cm) [103], y que por tanto es necesaria la biopsia o el uso de biomarcadores tisulares en la mayoría de los casos. Un retraso del diagnóstico hasta que el tumor supera los 2 cm comporta un aumento de los niveles de fracasos terapéuticos y recurrencias, puesto que se sabe que los tumores satélites y la invasión vascular microscópica aumentan exponencialmente por encima de este umbral de tamaño [101]. En consecuencia, es crucial disponer de instrumentos fiables para establecer un diagnóstico final antes de llegar al tamaño de 2 cm.

Diagnóstico anatomopatológico

El diagnóstico anatomopatológico del CHC se basa en las definiciones del Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia [115] y se recomienda para todos los nódulos aparecidos en hígados no cirróticos, así como para los casos con un aspecto atípico o no concluyente en las exploraciones de imagen en los hígados cirróticos. La sensibilidad de la biopsia hepática depende de la localización, el tamaño y el conocimiento experto del evaluador, y podría oscilar entre el 70% y el 90% para el conjunto de tamaños tumorales. El diagnóstico anatomopatológico es especialmente complejo en los nódulos de entre 1 y 2 cm [105]. Los criterios morfológicos por sí solos plantean problemas en el diagnóstico diferencial de los nódulos con displasia de alto grado frente a los CHC en un estadio inicial, especialmente porque la *característica distintiva anatomopatológica del CHC*, la invasión del estroma, puede estar ausente o ser difícil de identificar en las muestras de biopsia [105]. En un estudio prospectivo, se observó que la primera biopsia era positiva en ~60% de los casos de tumores de menos de 2 cm [104]. Así pues, una biopsia tumoral positiva tiene utilidad clínica para descartar un diagnóstico de CHC, pero una biopsia negativa no descarta la enfermedad maligna. El riesgo de siembra tumoral tras la biopsia hepática es de un 2,7%, con una mediana de tiempo entre la biopsia y la siembra de 17 meses [116].

Los marcadores tisulares podrían aportar un diagnóstico estandarizado más general en estos tumores. Se han utilizado distintas metodologías, como los microchips de DNA de genoma completo, la qRT-PCR, y las técnicas de proteómica y de inmunotinción para intentar identificar marcadores del diagnóstico precoz del CHC. Sin embargo, son pocos los estudios que incluyen un análisis detallado de varios marcadores con un esquema de desarrollo-validación y con un número suficiente de muestras [78]. Un estudio realizado en 128 muestras humanas describió una firma de 13 genes capaz de identificar las lesiones de CHC con una alta exactitud diagnóstica [117]. De igual modo, se ha propuesto el uso de una firma de tres genes (los genes que contienen el código de GPC3, LYVE1 y survivina) como instrumento molecular exacto (exactitud > 80%) para diferenciar los nódulos displásicos de los CHC de pequeño tamaño (< 2 cm) [118]. El rendimiento de esta firma fue validado externamente en un conjunto diferente de muestras [118,119].

El rendimiento diagnóstico de algunos marcadores del CHC inicial identificados mediante estudios genómicos ha sido evaluado prospectivamente con métodos de inmunohistoquímica, que es una técnica de bajo coste. Mediante el examen del tejido, el anatomopatólogo puede seleccionar una muestra tumoral representativa sin necrosis ni inflamación y definir el tipo de célula que expresa los marcadores proteicos y el patrón específico. Un marcador que parece prometedor es el GPC3, que muestra una sensibilidad del 68%-72%, con una especificidad superior al 92% [120,121]. De igual modo, las combinaciones de diferentes proteínas marcadoras

– HSP70, GPC3 y GS – en 105 nódulos hepatocelulares tuvieron un rendimiento aceptable (sensibilidad y especificidad del 72% y 100%, respectivamente) [120], y fueron validados luego en dos series más amplias [122,123]. El International Consensus Group of Hepatocellular Neoplasia ha aprobado la recomendación de definir un diagnóstico anatomopatológico de CHC si al menos dos de estos marcadores son positivos [115]. Cabe contemplar el uso de otras tinciones adicionales para evaluar la neovascularización (CD34) o el posible origen en células progenitoras (Queratina 19, EpCAM) [101,105,124]. Concretamente, la queratina 19 (K19), un marcador de células progenitoras/biliares, con un valor umbral del 5% de células tumorales positivas con inmunohistoquímica, ha mostrado una correlación con la peor evolución del paciente [105,124,125]. Además, la K19 reconoce las características biliares en las formas mixtas de CHC/colangiocarcinoma, que no siempre se detectan en la tinción de hematoxilina–eosina.

Evaluación de la extensión de la enfermedad

La evaluación de la extensión del tumor tiene una importancia crucial para definir el estadio y la estrategia de tratamiento. Varios estudios con correlación anatomopatológica han puesto de relieve que la RM con contraste dinámica y la TC multidetector de 4 fases son las técnicas de imagen más efectivas en la detección de los tumores de menos de 2 cm. Sin embargo, es de prever una infravaloración del 25%–30% con el empleo de la tecnología más moderna [126,127]. Los protocolos preespecificados deben definir la cantidad de contraste y la rapidez de administración, el momento preciso individualizado de adquisición de la imagen y la reconstrucción de la imagen con el grosor de corte más bajo posible. No debe usarse contraste de lipiodol. La ecografía con contraste no puede competir con la TC y la RM por lo que respecta a la exactitud en la detección de lesiones. Puede usarse la gammagrafía ósea para evaluar las metástasis óseas. Las exploraciones de imagen basadas en PET no son exactas en el estadiaje de los tumores en una fase inicial. El estadiaje preoperatorio antes del trasplante hepático debe incluir la RM o la TC dinámica abdominal, la TC de tórax y la gammagrafía ósea.

Sistemas de estadiaje

- Los sistemas de estadiaje del CHC deben definir la predicción de la evolución y la asignación del tratamiento. Deben facilitar el intercambio de información, la predicción del pronóstico y el diseño de ensayos. Dada la naturaleza del CHC, las principales variables pronósticas son el estadio tumoral, la función hepática y el estado funcional
- Se recomienda el sistema de estadiaje BCLC para la predicción del pronóstico y la asignación del tratamiento (**evidencia 2A; recomendación 1B**). Este sistema de estadiaje puede aplicarse a la mayoría de los pacientes con CHC, en tanto en cuanto se incorporen consideraciones específicas para subpoblaciones especiales (trasplante hepático)
- La determinación más exacta del BCLC clase C mediante instrumentos clínicos o biomarcadores debe facilitar en mayor medida la interpretación de los datos de resultados y la estratificación de los ensayos
- No se recomiendan en la práctica clínica otros sistemas de estadiaje aplicados solos o en combinación con el BCLC
- La clasificación molecular del CHC basada en firmas génicas o en anomalías moleculares no está preparada aún para la aplicación clínica (**evidencia 2A; recomendación 1B**)

La clasificación del cáncer tiene como objetivo establecer el pronóstico y permitir la elección del tratamiento adecuado para los mejores candidatos. Además, facilita a los investigadores el intercambio de información y el diseño de ensayos clínicos con unos criterios comparables. En los pacientes con CHC, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de tumores sólidos, la coexistencia de dos trastornos con riesgo para la vida, como el cáncer y la cirrosis, complica las evaluaciones pronósticas [99,128]. Así pues, los sistemas de estadiaje para este cáncer deben diseñarse con datos procedentes de dos orígenes. En primer lugar, las variables pronósticas obtenidas de estudios que describan la evolución natural del cáncer y la cirrosis. En segundo lugar, las variables dependientes del tratamiento obtenidas a partir de estudios basados en la evidencia que aporten una justificación para la asignación de un determinado tratamiento a pacientes de una determinada subclase.

Según los datos existentes sobre la evolución natural de la enfermedad, los principales factores pronósticos clínicos en los pacientes con CHC están relacionados con el estado del tumor (definido por el número y el tamaño de los nódulos, la presencia de invasión vascular, la extensión extrahepática), la función hepática (definida por la clase de Child–Pugh, la bilirrubina, la albúmina, la hipertensión portal, la ascitis) y el estado de salud general (definido por la clasificación ECOG y la presencia de síntomas) [129–133]. No se ha identificado que la etiología sea un factor pronóstico independiente.

Los biomarcadores tisulares y séricos que predicen el pronóstico se han explorado menos en los pacientes con CHC. Se han publicado reglas estrictas para la incorporación de marcadores pronósticos o predictivos a la práctica clínica [134]. Según estas reglas, los biomarcadores aceptables deben obtenerse a partir de investigaciones con un diseño aleatorizado, como ocurre en el caso del estado de KRAS y la respuesta a cetuximab en el cáncer de colon. Tan solo en circunstancias especialmente imperiosas deben evaluarse los marcadores pronósticos o predictivos en estudios de cohorte en la práctica clínica. El panel recomienda incorporar los biomarcadores en el manejo del CHC cuando se cumplen los siguientes requisitos: (1) demostración de la predicción pronóstica en estudios aleatorizados con la potencia estadística adecuada o en series de desarrollo y de validación de estudios de cohorte; (2) demostración de un valor pronóstico independiente en un análisis multivariante, con inclusión de variables predictivas clinicopatológicas conocidas; y (3) confirmación de los resultados con el empleo de la misma tecnología en una cohorte externa descrita por investigadores independientes. Ninguno de los biomarcadores evaluados hasta el momento cumple esos criterios en el CHC, si bien en cuatro solamente falta la validación externa por grupos independientes: firmas génicas o biomarcadores del tumor (firma EpCAM, subclase de proliferación G3 y miR-26a) [77,135,136] y del tejido adyacente (firma de mala supervivencia) [137]. Por lo que respecta a los marcadores séricos, se ha demostrado que los niveles de AFP, el VEGF y la Ang2 tienen un valor pronóstico independiente en cohortes amplias de tumores avanzados no tratados [138]. La relevancia pronóstica de los niveles elevados de AFP ha sido escasamente descrita en investigaciones controladas [139], pero se ha demostrado que predice el riesgo de abandono en los pacientes en lista de espera para trasplante hepático (valor de corte de 200 ng/ml, o por un aumento > 15 ng/ml) [140,141], la respuesta a la ablación local [142], la respuesta a los tratamientos locorregionales [143] y la evolución clínica de los tumores avanzados (valor de corte de 200 ng/ml [138]; 400 ng/ml [130,144]). La heterogeneidad de los estudios mencionados impide la formulación de una recomendación clara, pero se aconseja evaluar los ni-

Guías de Práctica Clínica

veles de > 200 y/o > 400 ng/ml como factores pronósticos de la mala evolución en estudios de investigación.

Se han propuesto varios sistemas de estadiaje para establecer una clasificación clínica del CHC. En oncología, la clasificación estándar del cáncer se basa en el estadiaje TNM. En el CHC, la 7ª edición del TNM según la AJCC [145], que se obtuvo a partir del análisis de una serie de pacientes tratados con resección, tiene varias limitaciones [146]. En primer lugar, es necesaria una información anatomopatológica para evaluar la invasión microvascular, y solamente se dispone de ella en pacientes tratados con cirugía (~20%). Además, no captura información relativa al estado funcional del hígado ni al estado de salud del paciente. Los sistemas unidimensionales, como el estadiaje de Okuda y la clasificación de Child-Pugh, aun siendo populares, tienen finalidades distintas de la predicción de clase en los pacientes con CHC. De entre los sistemas de estadiaje más exhaustivos, hay cinco que han sido evaluados de forma amplia, tres de ellos europeos (la clasificación francesa [147], la clasificación del Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) [130], y el sistema de estadiaje Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) [148,149]) y dos asiáticos (el Chinese University Prognostic Index (puntuación CUPI) [150] y el Japan Integrated Staging (JIS), que ha sido perfeccionado recientemente con la inclusión de biomarcadores (AFP, DCP AFP-L-3) (bm-JIS) [151]). Las puntuaciones CUPI y CLIP subclasifican en gran parte a los pacientes en estadios avanzados, con un bajo número de pacientes tratados de manera efectiva. Globalmente, son pocos los sistemas o puntuaciones más utilizados que han sido validados externamente (BCLC, CUPI, CLIP y bm-JIS), solamente dos incluyen los tres tipos de variables pronósticas (BCLC, CUPI) y tan solo uno asigna el tratamiento a subclases pronósticas específicas (BCLC).

Las actuales guías de práctica clínica de EASL-EORTC respaldan la clasificación Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) por varias razones [148,149]. Incluye variables pronósticas relacionadas con el estado del tumor, la función hepática y el estado de salud funcional, junto con variables dependientes del tratamiento obtenidas de estudios de cohorte y ensayos aleatorizados. Ha sido validada externamente en diferentes contextos clínicos [152-154]. Se trata de un sistema que evoluciona y relaciona el estadio tumoral con la estrategia de tratamiento de una forma dinámica, lo cual permite la incorporación de nuevos avances en el conocimiento del pronóstico o el tratamiento del CHC. En este sentido, la clasificación inicial publicada en 1999 [148] fue actualizada con la incorporación del estadio 0 (CHC muy inicial) y de la quimioembolización para el CHC intermedio en 2003 [99], y fue modificada de nuevo en 2008 para la incorporación de sorafenib como opción de tratamiento de primera línea en los tumores avanzados [149]. Tal como se comenta a continuación, se prevén nuevos perfeccionamientos en cuanto a la estratificación de las clases (por ejemplo, para incorporar biomarcadores) o la asignación del tratamiento, como consecuencia de los ensayos positivos en los próximos años. La clasificación BCLC fue respaldada inicialmente por la EASL [1], y posteriormente por las guías de la AASLD para el manejo del CHC [56].

Clasificación BCLC: predicción de la evolución y asignación del tratamiento

La clasificación Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) divide a los pacientes con CHC en 5 estadios (0, A, B, C y D) según unas variables pronósticas preestablecidas y asigna la terapia según el estado del paciente en relación con el tratamiento (Figura 3). Por consiguiente, aporta información tanto para la predicción del pronóstico como para la asignación del tratamiento. La predicción

del pronóstico viene definida por las variables relativas al estado del tumor (tamaño, número, invasión vascular, N1, M1), la función hepática (clasificación de Child-Pugh) y el estado de salud (ECOG). La asignación del tratamiento incorpora variables dependientes del tratamiento, que se ha demostrado que influyen en los resultados terapéuticos, como la bilirrubina, la hipertensión portal o la presencia de síntomas-ECOG.

Estadios iniciales

El CHC muy inicial (estadio BCLC 0) se define por la presencia de un solo tumor de < 2 cm de diámetro sin invasión vascular/satélites en pacientes con buen estado de salud (ECOG-0) y con una función hepática bien preservada (clase A de Child-Pugh). En la actualidad, el 5%-10% de los pacientes de países occidentales son diagnosticados en este estadio, mientras que en Japón la cifra es de casi un 30% debido a la aplicación generalizada de los programas de vigilancia [155]. No obstante, partiendo de lo indicado por estudios anatomopatológicos, se han definido dos subclases de tumores: tipo vagamente nodular – tamaño de alrededor de 12 mm sin invasividad local – y tipo manifiestamente nodular – tamaño medio de 16 mm que podría mostrar invasividad local -. Los tipos vagamente nodulares con CHC bien diferenciados que contienen conductos biliares y venas portales, muestran un aspecto nodular mal definido y, por definición, no han invadido estructuras. El tipo manifiestamente nodular muestra metástasis locales alrededor del nódulo en el 10% de los casos, y una invasión portal microscópica en hasta un 25% de los casos [101,105]. En consecuencia, algunos tumores de menos de 2 cm son propensos a la diseminación local, pero otros se comportan como un *carcinoma in situ* y esos se definen como de estadio 0. Algunos datos recientes han puesto de manifiesto una supervivencia a 5 años del 80%-90% de los pacientes con la resección y trasplante hepático y del 70% con la ablación local [156-159]. Existe una controversia respecto a si puede ofrecerse la ablación local como opción de tratamiento de primera línea en los pacientes con un estadio muy inicial. Hasta el momento no se ha publicado ningún ECA que haya abordado esta cuestión, y la comparación de estudios de cohorte comporta un sesgo de selección.

El CHC inicial (estadio BCLC A) se define como el de pacientes que presentan tumores únicos de > 2 cm o 3 nódulos de < 3 cm de diámetro, con ECOG-0 y una clase de Child-Pugh A o B. La mediana de supervivencia de los pacientes con CHC inicial alcanza un 50%-70% a los 5 años de la resección, trasplante hepático o ablación local en candidatos seleccionados [102,160]. La evolución natural de estos pacientes está mal definida debido a la escasez de datos publicados, pero se estima que la mediana de supervivencia es de alrededor de 36 meses. La mejora de la supervivencia es universal cuando se aplican las denominadas variables dependientes del tratamiento en la selección de los candidatos.

El estado del tumor se define por el tamaño del nódulo principal y el carácter multicéntrico (único de 2-5 cm, 3 nódulos de ≤ 3 cm), y cada una de estas categorías muestra unos resultados clínicos significativamente diferentes. Como se comenta más adelante, en los tumores únicos de más de 5 cm se continúa contemplando la resección quirúrgica como primera opción, ya que si se aplica la RM moderna en el estadiaje preoperatorio, el hecho de que un tumor solitario grande continúe siendo único y no muestre invasión macrovascular (que podría ser frecuente en el CHC asociado al VHB) refleja una conducta biológica más benigna.

Las variables relacionadas con la función hepática son relevantes en los pacientes candidatos a resección. La ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante y la bilirrubina normal

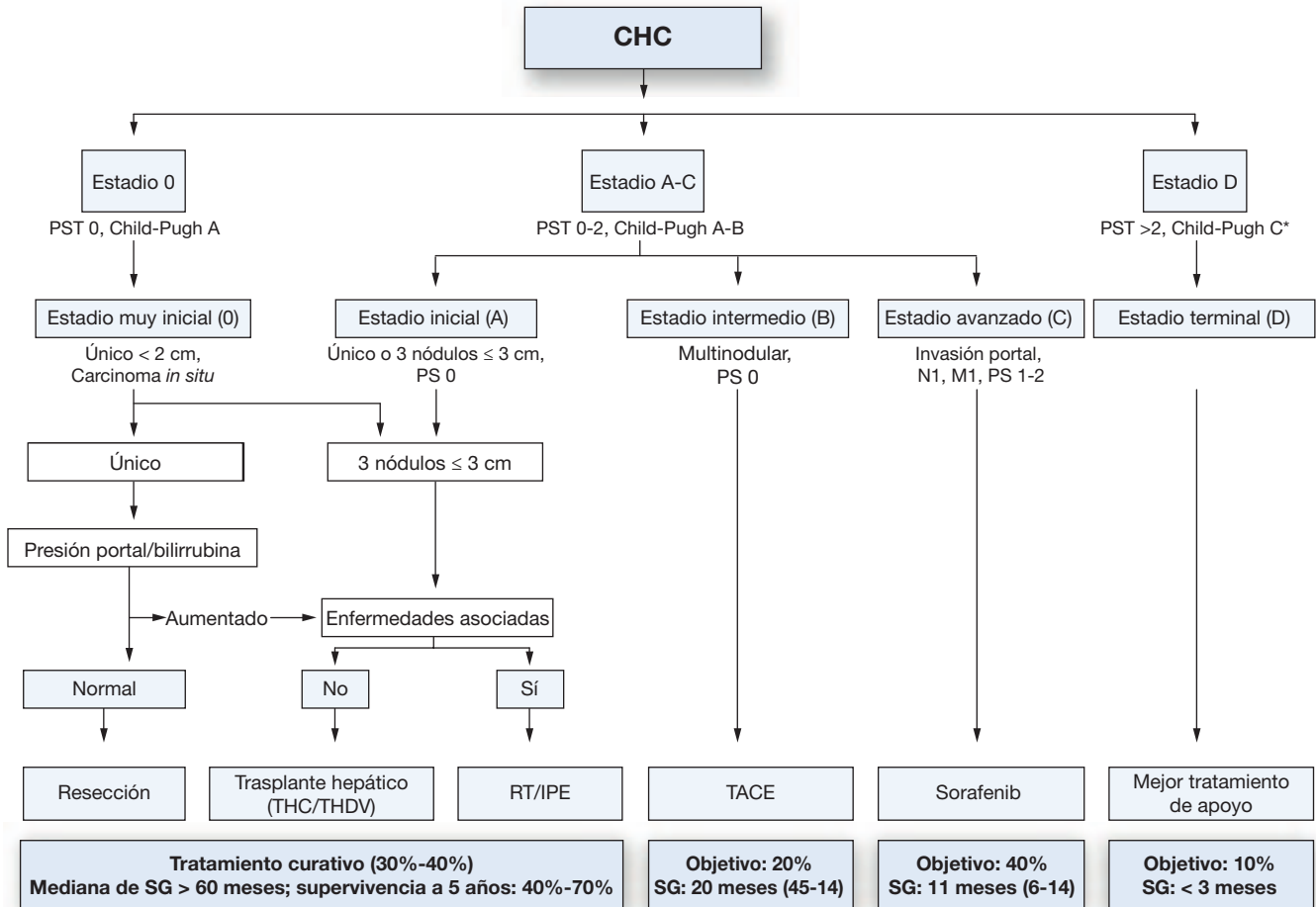


Figura 3. Sistema de estadije BCLC actualizado y estrategia de tratamiento, 2011.

son factores predictivos clave de la supervivencia en pacientes con tumores únicos tratados con resección [161]. De igual modo, la clase A de Child-Pugh es la variable pronóstica más potente en los pacientes a los que se practica una ablación local, junto con el tamaño tumoral y la respuesta al tratamiento [162]. Dado que el trasplante hepático puede ser curativo tanto del tumor como de la hepatopatía subyacente, las variables relacionadas principalmente con el CHC se han establecido claramente como factores pronósticos (tumores únicos de ≤ 5 cm o 3 nódulos de ≤ 3 cm), que definen los denominados criterios de Milán.

CHC intermedio-avanzado

Se ha asumido que el pronóstico del CHC es malo en los casos *irreseccables*, con una mediana de supervivencia de menos de 1 año. El análisis de los parámetros de valoración heterogéneos de 25 ECA (supervivencia a 2 años del 8%-50%) [131,133,139,163] lleva a la identificación de al menos tres subgrupos de pacientes con CHC *irreseccables*: las clases intermedia, avanzada y terminal, según la clasificación BCLC.

CHC intermedio (estadio BCLC B): Los pacientes no tratados en un estadio intermedio – clase BCLC B (tumores multinodulares asintomáticos sin patrón invasivo) presentan una mediana de supervivencia de 16 meses [139,164], o del 49% a 2 años [133]. La quimioembolización amplía la supervivencia de estos pacientes a una mediana de hasta 19-20 meses según los datos de ECA y de

un metaanálisis combinado [139]. No obstante, la predicción de los resultados es heterogénea en los pacientes de la subclase B de la clasificación BCLC, y se ha descrito que oscila entre alrededor de 36-45 meses [165-167] en los pacientes con mejor respuesta a la quimioembolización en series recientes, y 11 meses en la situación más desfavorable en candidatos no tratados (grupo placebo del ensayo SHARP-pacientes con estadio BCLC B) [168]. Un reciente metaanálisis de ECA en el que se evaluaron los resultados en pacientes del grupo de control sugiere que la ascitis – que contraindica el tratamiento de quimioembolización TACE – es el peor factor pronóstico en esta subclase [133].

CHC avanzado (estadio BCLC C): Los pacientes con síntomas relacionados con el cáncer (tumores sintomáticos, ECOG 1-2), invasión macrovascular (invasión segmentaria o portal) o extensión extrahepática (invasión de ganglios linfáticos o metástasis) tienen un pronóstico infausto, con una mediana de supervivencia esperada de 6 meses [131,164], es decir, de un 25% a 1 año [133]. No obstante, es obvio que este resultado varía según el estado funcional hepático y otras variables. Por ejemplo, los pacientes con una función hepática preservada (clase A de Child-Pugh) tienen una mediana de supervivencia de 7 meses [168], mientras que los que presentan un deterioro hepático grave (clase B de Child-Pugh) tienen una mediana de esperanza de vida de 5 meses. En 2006, no había ningún tratamiento de primera línea autorizado por la FDA en pacientes con CHC avanzado. Este escenario ha cambiado como

consecuencia de los datos presentados que muestran beneficios de supervivencia en los pacientes tratados con sorafenib (un inhibidor de tirosina quinasa múltiple) en casos avanzados [168]. Los resultados de este ECA constituyen una verdadera revolución en el tratamiento del CHC, tal como se comenta en el apartado de tratamientos moleculares dirigidos de este documento. La mediana de supervivencia global en el grupo de sorafenib fue de 10,7 meses, y osciló entre 14,7 meses en los pacientes BCLC B y 9,5 meses en los pacientes BCLC C.

CHC terminal: Los pacientes con una enfermedad en estadio terminal se caracterizan por presentar tumores que conducen a un estado funcional muy malo (ECOG 3–4), lo cual refleja una discapacidad grave relacionada con el tumor. Su mediana de supervivencia es de 3–4 meses [148] o de un 11% a 1 año [133]. De igual modo, los pacientes de la clase C de Child–Pugh con tumores que superan el umbral apto para el trasplante tienen también un pronóstico muy malo.

Concepto de migración del estadio de tratamiento

Una parte de los pacientes de cada estadio no cumplen todos los criterios para la asignación del tratamiento. En estos casos, se aconseja ofrecer al paciente la siguiente opción más apropiada dentro del mismo estadio o el siguiente estadio pronóstico. Por ejemplo, a los pacientes del estadio BCLC A en los que fracasa la ablación local se les debe ofrecer la quimioembolización. De igual modo, los pacientes en el estadio BCLC B que no responden a la quimioembolización (al menos dos ciclos de tratamiento) se les debe ofrecer el tratamiento con sorafenib, tal como se ha descrito en el ensayo SHARP [168,169].

Perfeccionamiento de la clasificación BCLC

Algunos estudios han puesto en duda la capacidad de la BCLC de proporcionar una estratificación fina adecuada de los pacientes para el diseño de ensayos. Estos estudios incluyeron principalmente a pacientes en el estadio BCLC C de la enfermedad [170]. El panel de expertos reconoce que el rango de valores de supervivencia descrito para los pacientes de los estadios BCLC B (de 45 meses a 11 meses) y C (de 11 meses a 5 meses) es una cuestión que es preciso abordar. Deberá explorarse una estratificación más detallada de los pacientes dentro de cada clase según su función hepática (Child–Pugh A frente a B, o ascitis), los biomarcadores pronósticos moleculares o las variables pronósticas (ECOG, invasividad del cáncer).

Clasificación molecular del CHC

La clasificación molecular del cáncer deberá facilitar la interpretación de las subclases biológicas y los factores que conducen a la enfermedad, así como optimizar los efectos favorables de los tratamientos moleculares y enriquecer las poblaciones de los ensayos clínicos en el tipo de pacientes apropiado. Son pocas las clasificaciones moleculares que se han propuesto en el cáncer. Una de ellas es la existente en el cáncer de mama, en el que la presencia de Her2/nu diferencia subgrupos de pacientes con distintas evoluciones clínicas y distinta respuesta al tratamiento de trastuzumab [171]. De igual modo, el estado mutacional de EGFR en el cáncer de pulmón no microcítico identifica a un subgrupo de pacientes que responden a los inhibidores de tirosina quinasa [172]. Más recientemente, el hecho de que un subgrupo de pacientes con melanoma y mutaciones de BRAF responda a los inhibidores específicos de B-Raf ha definido un nuevo paradigma y una subclase en el tratamiento de este cáncer [173].

En el CHC, no se ha descrito ninguna subclase molecular que responda a un tratamiento dirigido específico. No obstante, se han producido avances claros en el conocimiento de la patogenia y las subclases moleculares de la enfermedad a lo largo de la última década. Desde el punto de vista biológico, se han caracterizado diferentes clases tumorales, incluida la subclase Wnt, que es una clase de proliferación (con dos subclases: S1-TGF-beta y S2-EpCAM positivas) y una clase de inflamación [77,137,174,175]. Las muestras obtenidas de diferentes partes de un determinado nódulo neoplásico mostraron una estratificación de clases idéntica en el 95% de los casos [136]. Igual relevancia tiene el hecho de que los perfiles génicos del tejido no tumoral adyuvante definan dos subgrupos de pacientes con buena y mala evolución [137]. Así pues, actualmente disponemos de una imagen del *efecto de campo*, aunque serán necesarios más estudios para confirmar la trascendencia pronóstica de estas subclases, y si hay en ellas elementos específicos que puedan servir de base para una medicina más estratificada.

Tratamiento

- La asignación del tratamiento se basa en el sistema de asignación de BCLC, y los niveles de evidencia de los tratamientos según la fuerza y la magnitud del efecto beneficioso se resumen en la Figura 4

En oncología, los efectos beneficiosos de los tratamientos deben evaluarse mediante ensayos controlados y aleatorizados y mediante metaanálisis. Otras fuentes de evidencia, como los ensayos clínicos no aleatorizados y los estudios observacionales se consideran menos robustos. Hay pocas intervenciones médicas que hayan sido evaluadas de manera completa en el CHC, a diferencia de lo que ocurre con otros cánceres de alta prevalencia a nivel mundial, como los de pulmón, mama, colon y recto o estómago. En consecuencia, la fuerza de la evidencia que respalda la mayor parte de las intervenciones en el CHC va muy detrás de la existente para los cánceres de mayor prevalencia mundial. El nivel de evidencia respecto a la eficacia según el diseño del ensayo y las variables de valoración para todos los tratamientos existentes en el CHC y la fuerza de las recomendaciones según la clasificación GRADE se resumen en la Figura 4.

En principio, las recomendaciones por lo que respecta a la elección de las diferentes estrategias de tratamiento se fundamentan en datos basados en la evidencia en aquellas circunstancias en las que están disponibles todas las intervenciones potencialmente eficaces. Se alienta a los equipos multidisciplinares para el tratamiento del CHC, de los que forman parte hepatólogos, cirujanos, oncólogos, radiólogos, radiólogos intervencionistas, anatomopatólogos e investigadores traslacionales a aplicar estas guías. Las recomendaciones estratégicas deben adaptarse a las reglamentaciones locales y/o a las capacidades de los equipos y las estrategias de coste–beneficio.

Resección

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del CHC. La resección y trasplante alcanzan los mejores resultados en candidatos bien seleccionados (supervivencia a 5 años del 60%–80%), y compiten por ocupar el puesto de primera opción terapéutica en los pacientes con tumores iniciales desde una perspectiva de intención de tratar [176,177]. La resección hepática es el tratamiento de elección para el CHC en pacientes no cirróticos (5% de los casos en los países occidentales, 40% en Asia) [178,179], en los que pueden

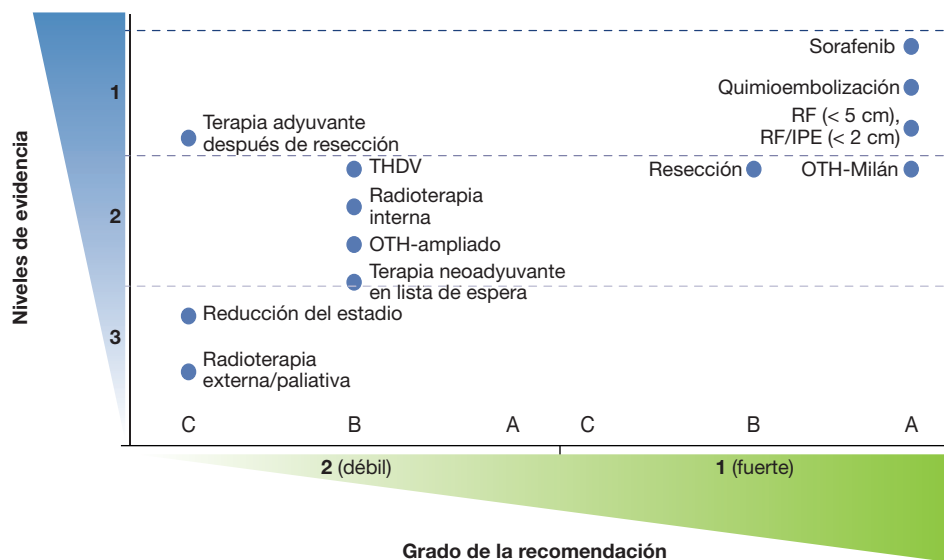


Figura 4. Representación de las recomendaciones de EASL-EORTC para el tratamiento según los niveles de evidencia (clasificación del NCI [2]) y fuerza de la recomendación (sistema GRADE). RF, ablación por radiofrecuencia; IPE, inyección percutánea de etanol; OTH, ortotrasplante hepático; THDV, trasplante hepático de donante vivo.

Guías de Práctica Clínica

- La resección es la opción de tratamiento de primera línea en los pacientes con tumores solitarios y una función hepática bien preservada, definida como una bilirrubina normal con un gradiente de presión venosa hepática ≤ 10 mmHg o un recuento de plaquetas ≥ 100.000
(evidencia 2A; recomendación 1B)
Se recomiendan las resecciones anatómicas
(evidencia 3A; recomendación 2C)
- Otras indicaciones para pacientes con tumores multifocales que cumplan los criterios de Milán (≤ 3 nódulos de ≤ 3 cm) o con una hipertensión portal leve no aptos para el trasplante hepático requerirán comparaciones prospectivas frente a los tratamientos locorregionales
(evidencia 3A; recomendación 2C)
- La mortalidad perioperatoria esperada de la resección hepática en los pacientes cirróticos es del 2%-3%
- No se ha demostrado que los tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes mejoren los resultados clínicos en los pacientes tratados con resección (o ablación local)
(evidencia 1D; recomendación 2C)
- La recurrencia tumoral constituye la principal complicación tras la asignación del tratamiento y la evolución del paciente. En caso de recurrencia, el paciente deberá ser reevaluado mediante un estadiaje BCLC, y deberá ser tratado de nuevo en consecuencia

practicarse resecciones mayores con una tasa baja de complicaciones con peligro para la vida y con unos resultados aceptables (supervivencia a 5 años: 30%-50%).

Los resultados actuales de la resección del CHC en pacientes cirróticos los define el panel de la siguiente forma: tasas de supervivencia esperada a 5 años del 60%, con una mortalidad perioperatoria del 2%-3% y una necesidad de transfusión de sangre inferior al 10% [102,157,180-182]. De hecho, la mortalidad perioperatoria se ha reducido del 15% existente en la década de 1980 al 3%-5% en la mayoría de los centros de referencia. Algunos centros han descrito una ausencia completa de mortalidad perioperatoria [176,183]. La pérdida hemática muestra una asociación significativa con la evolución del paciente y puede controlarse mediante la selección de

pacientes con una reserva funcional hepática preservada y aplicando una oclusión intermitente del flujo de entrada durante la sección del parénquima hepático. En la actualidad, la selección de los candidatos a la resección se ha perfeccionado y, tanto la técnica quirúrgica (pre-resección, planificación con técnicas de imagen, disector ultrasónico, maniobra de Pringle intermitente, mantenimiento de presión venosa central baja, etc.) como el tratamiento postoperatorio inmediato se han optimizado. Estas estrategias han conducido a una disminución de las transfusiones de sangre del 80% a 90% a menos del 10% en dos décadas [183]. Además, la aplicación de resecciones anatómicas según lo establecido por Couinaud ha asegurado la adopción de un abordaje quirúrgico basado en unos principios oncológicos sólidos, aunque asociado a una reducción modesta de las recurrencias tempranas [184]. Las resecciones anatómicas realizadas con un objetivo de mantener unos márgenes de 2 cm proporcionan resultados de supervivencia mejores que las que utilizan márgenes de resección estrechos de < 1 cm [185] y se recomiendan tan solo en caso de que el mantenimiento de la función apropiada del volumen hepático restante esté garantizada. Los estudios retrospectivos que relacionan las resecciones anatómicas con un mejor resultado deben interpretarse con precaución, dada la propensión a llevar a cabo intervenciones más amplias en los pacientes con una función hepática bien preservada. Así pues, debe tenerse precaución, ya que el objetivo de la cirugía es la preservación de una reserva hepática suficiente a través de una individualización de la operación para pacientes y características tumorales específicos (es decir, tamaño corporal, localización central o periférica del nódulo tumoral y CHC grande solitario (frente a tipos de tumor infiltrantes).

La selección de los candidatos ideales requiere una evaluación adecuada de la reserva funcional hepática y de la extensión del tumor. La mejora de la evaluación de la función hepática ha comportado el paso de la determinación tosca de la clase de Child-Pugh a una determinación más sofisticada de la tasa de retención de verde indocianina a los 15 minutos (ICG15) [186] o del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) ≥ 10 mmHg como medida directa de la hipertensión portal relevante [187]. Este concepto de hipertensión portal como factor pronóstico en pacientes tratados con re-

sección ha sido validado recientemente en Asia [182]. Las medidas indirectas sustitutivas de la hipertensión portal incluyen dos parámetros: recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³ asociado a esplenomegalia, y el tamaño del bazo que es el menor de los parámetros clínicos asociados a la hipertensión portal [188]. Recientemente se ha confirmado que el recuento de plaquetas es un factor predictivo independiente para la supervivencia en los casos de CHC resecao [189]. En consonancia con estas consideraciones, aunque se recomienda la evaluación detallada de cada componente de la hipertensión portal (GPVH, varices esofágicas, esplenomegalia y recuento de plaquetas) antes de la cirugía, el recuento de plaquetas continúa siendo el parámetro más accesible del que disponemos para evaluar la hipertensión portal. En la práctica, la selección de pacientes con un GPVH <10 mmHg o ausencia de signos indirectos de hipertensión portal (varices esofágicas o esplenomegalia con un recuento de plaquetas < 100.000/mm³) lleva a una tasa de resecaibilidad inferior al 10% [99]. La expansión de estos criterios restrictivos mediante la aplicación de la puntuación MELD ≤ 10 deberá validarse prospectivamente con una variable de valoración de supervivencia [189].

Algunos grupos aplican una embolización venosa portal (EVP) preoperatoria de las ramas que irrigan la parte del hígado a extirpar con objeto de aumentar el volumen hepático residual si se plantea una resección mayor [183,190]. Este método se asocia a una tasa de complicaciones del 10%-20% y a la aparición de una hipertensión portal grave en el 1% de los pacientes cirróticos [191]. Sin embargo, la efectividad de la EVP en el contexto del CHC en la cirrosis no se ha evaluado aún adecuadamente en estudios controlados amplios. Por último, hay una cantidad creciente de datos relativos a la resección hepática laparoscópica videoasistida, como técnica invasiva alternativa destinada a prevenir el deterioro hepático en comparación con los abordajes abiertos. Los resultados positivos descritos para localizaciones tumorales específicas en series de cohorte [192] requieren una comparación prospectiva con la resección tradicional mediante laparotomía antes de introducir cambio alguno en la práctica clínica actual.

En pacientes adecuadamente seleccionados según el estado funcional hepático, los principales factores predictivos de la supervivencia son el tamaño tumoral, el número de tumores, la presencia de microsátelites y la invasión vascular [176]. La extensión del tumor debe evaluarse mediante RM o TC de última generación. La ecografía intraoperatoria (IOUS) permite la detección de nódulos de entre 0,5 y 1 cm y se considera el método estándar para descartar la presencia de nódulos adicionales y para orientar las resecciones anatómicas [193]. El estudio Japanese Nationwide Survey ha puesto de manifiesto que un umbral inferior a 2 cm es un predictor independiente para la supervivencia en una serie de miles de pacientes [194]. Las tasas de supervivencia a 5 años en los pacientes con CHC ≤ 2 cm fue del 66%, en comparación con el 52% en los tumores de 2-5 cm y el 37% en los tumores > 5 cm. La multinodularidad predice también la supervivencia, de tal manera que las tasas de supervivencia a 5 años después de la resección de tumores únicos son del 57%, frente al 26% cuando hay tres o más nódulos. Recientemente, algunos centros de referencia han descrito unas tasas de supervivencia a 5 años superiores al 50% en pacientes tratados con resecciones de tumores múltiples que cumplían los criterios de Milán (hasta 3 nódulos ≤ 3 cm) no aptos para un trasplante [180-182]. Los resultados positivos descritos requieren una comparación adicional de la resección con las terapias locorregionales antes de la adopción en esta guía.

La invasión vascular es un factor predictivo conocido de la recurrencia y la supervivencia, y está directamente asociado con la

diferenciación histológica, el grado y el tamaño del nódulo principal. Es característico que la invasión vascular microscópica se dé en el 20% de los tumores de 2 cm de diámetro, en el 30%-60% de los casos en los nódulos de 2-5 cm y en hasta un 60%-90% en los nódulos de más de 5 cm de tamaño [176]. Una observación más exacta de la invasión microvascular ha llevado a la identificación de la invasión de un vaso de pared muscular o a más de 1 cm de distancia del borde tumoral como los 2 factores de riesgo de peor pronóstico [157]. Los resultados obtenidos en los pacientes a los que se practicaron resecciones de tumores únicos oscilaron entre una mediana de supervivencia de ~87 meses en los pacientes sin invasión vascular, 38-71 meses en los pacientes con invasión microvascular y 0-1 factores de riesgo, y 8-12 meses en los que presentaban invasión microvascular y 2 factores de riesgo o bien una invasión macrovascular. Esta clasificación requerirá una validación externa [157].

Tratamientos adyuvantes para prevenir la recurrencia

La recurrencia del tumor aparece como complicación en el 70% de los casos a los 5 años, y refleja o bien la presencia de metástasis intrahepáticas (recurrencia verdadera) o bien la aparición de tumores *de novo* [161,157,180-182,195,196]. Estas entidades pueden diferenciarse mediante hibridación genómica comparativa, patrón de integración del virus de la hepatitis B, huellas de DNA utilizando ensayos de pérdida de heterocigosidad o estudios de microchips de DNA [197]. No se ha establecido una definición clínica de las dos entidades, pero se ha adoptado el valor umbral de 2 años para una clasificación general de las recurrencias tempranas o tardías [149,198].

Se han estudiado varias estrategias para prevenir y tratar las recurrencias en el marco de estudios aleatorizados. Casi todos los ECA publicados se han realizado en Asia. El interferón es el fármaco más comúnmente evaluado hasta el momento. Diferentes metaanálisis han evaluado el efecto del tratamiento adyuvante con interferón [199-201]. En un análisis en el que se incluyeron 13 estudios (9 ECA pequeños) hubo una mejoría significativa de la supervivencia libre de recurrencias con el empleo de interferón (SLR estimada a 3 años del 54% frente al 30% con placebo) [200]. Se presentaron resultados similares en otros estudios en los que se estudiaron diferentes poblaciones de pacientes. En el primer ECA realizado en pacientes de países occidentales en el que se evaluó el uso de interferón-alfa en 150 pacientes, se obtuvieron resultados negativos, pero hubo una tendencia positiva en la prevención de las recurrencias tardías *de novo*, lo cual justifica la evaluación de esta estrategia en la investigación futura [181]. Teniendo en cuenta la información existente, el panel no recomienda el uso de interferón adyuvante debido a la falta de un número significativo de pacientes y a que los datos son parcialmente contradictorios. Tiene interés señalar que recientemente se ha identificado el miR-26 como posible marcador predictivo de la respuesta al tratamiento adyuvante con interferón [135]. En futuros estudios en el contexto adyuvante deberá incluirse este tipo de marcador molecular para clasificar de manera más precisa los pacientes que responden a la terapia adyuvante.

Otras estrategias evaluadas son las de quimioterapia, quimioembolización, radioterapia interna, tratamientos inmunológicos y retinoides. El empleo adyuvante de quimioembolización y quimioterapia no aporta ningún beneficio en cuanto a prevención de las recaídas [202]. La radioterapia interna con lipiodol marcado con ¹³¹I mostró un efecto positivo en un ensayo de pequeño tamaño y en un estudio de cohorte [203,204]. La inmunoterapia

adoptiva con linfocitos activados con interleuquina-2 redujo las primeras recurrencias en un ensayo realizado en 150 pacientes (recurrencia a 3 años: 33% frente a 48% en el grupo de control) [205]. Un efecto beneficioso similar descrito con los retinoides y la vitamina K2 para la prevención de los tumores aparecidos *de novo* no ha sido confirmado recientemente por dos amplios estudios de ECA [206-208]. Globalmente, según lo indicado por una reciente revisión sistemática Cochrane, se identificaron 12 ECA con menos de 1000 pacientes aleatorizados, por lo que el conjunto de evidencias sobre la eficacia de cualquiera de los protocolos adyuvantes y neoadyuvantes examinados no era claro [209]. Así pues, no se recomienda ninguna de estas estrategias en la práctica clínica.

Será preciso llevar a cabo ensayos más amplios con un riesgo inferior de error sistemático según lo establecido en las guías publicadas anteriormente [149]. La variable de valoración principal de los estudios deberá ser el tiempo transcurrido hasta la recurrencia o la supervivencia global. Dada la falta de tratamientos de eficacia probada, está justificada la asignación aleatoria de pacientes a un grupo de control no tratado. La selección de los pacientes deberá basarse en el sistema de estadiaje BCLC, y la estratificación previa a la aleatorización deberá realizarse según el tamaño tumoral, el número de nódulos/satélites y la invasión vascular. Dada la naturaleza de estas investigaciones, serán necesarios estudios multicéntricos. Los resultados positivos descritos con sorafenib en el CHC avanzado justifican la realización de un estudio internacional en el contexto adyuvante con este inhibidor de múltiples quinasas.

Trasplante hepático

- El trasplante hepático se considera la opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con tumores únicos de menos de 5 cm o con ≤ 3 nódulos de ≤ 3 cm (criterios de Milán) que no son aptos para la resección **(evidencia 2A; recomendación 1A)**
- La mortalidad perioperatoria y la mortalidad a un año esperadas son de aproximadamente un 3% y $\leq 10\%$, respectivamente
- No se han establecido criterios de límites de extensión del tumor para el trasplante hepático en el CHC. Una expansión modesta de los criterios de Milán aplicando el “hasta siete” en los pacientes sin invasión microvascular alcanza unos resultados competitivos, y por tanto esta indicación requerirá una validación prospectiva **(evidencia 2B; recomendación 2B)**
- Cabe contemplar el tratamiento neoadyuvante para las terapias locorregionales si la lista de espera es de más de 6 meses, dados los datos de coste-efectividad y las tasas de respuesta tumoral favorables, a pesar de que la influencia en los resultados a largo plazo es incierta **(evidencia 2D; recomendación 2B)**
- Las políticas de reducción del estadio para los CHC que superan los criterios convencionales no pueden recomendarse, y deben explorarse en el contexto de estudios prospectivos destinados a evaluar variables de valoración de supervivencia y de progresión de la enfermedad **(evidencia 2D; recomendación 2C)**
La evaluación de la reducción del estadio debe seguir los criterios RECIST
- El trasplante hepático de donante vivo constituye una opción alternativa en los pacientes con una lista de espera de más de 6-7 meses, y constituye un contexto adecuado para explorar una ampliación de las indicaciones en el marco de programas de investigación **(evidencia 2A; recomendación 2B)**

El trasplante hepático es la primera opción de tratamiento para los pacientes con tumores multinodulares pequeños (≤ 3 nódulos ≤ 3 cm) o con tumores únicos de un tamaño ≤ 5 cm y disfunción hepática avanzada. Teóricamente, el trasplante permite curar simultáneamente el tumor y la cirrosis subyacente. Los criterios de selección amplios que se aplicaban hace dos décadas producían malos resultados en cuanto a recurrencias (32%-54% a 5 años) y supervivencia (supervivencia a 5 años $< 40\%$), pero permitían identificar a los mejores candidatos para esta intervención [210,211]. Siguiendo este concepto, algunos grupos pioneros que seleccionaban a los “candidatos óptimos” describieron una supervivencia a 5 años del 70% con una tasa de recurrencias inferior al 15% [161,212-215]. En una publicación clave de referencia, se establecieron los denominados criterios de Milán para los pacientes con un CHC único de un tamaño ≤ 5 cm o con un máximo de tres nódulos ≤ 3 cm [212]. Aplicando estos criterios y según las normas de calidad actuales, la mortalidad perioperatoria y la mortalidad a 1 año y a 5 años esperadas son del 3%, $\leq 10\%$ y $\leq 30\%$, respectivamente. Los datos de supervivencia a 10 años son escasos, y el panel respalda la práctica de presentar estas cifras para las intervenciones quirúrgicas siguiendo el principio de intención de tratar, con objeto de discriminar mejor las diferencias de los resultados obtenidos con la resección y el trasplante que no se aprecian con el intervalo convencional de 5 años.

En una reciente revisión sistemática de 90 estudios, con un total de 17.780 pacientes a lo largo de 15 años, se identificaron los criterios de Milán como factor pronóstico independiente para la evolución de los pacientes tras el trasplante hepático [177]. La supervivencia global a 5 años de los pacientes que cumplían los criterios de Milán (65%-78%) fue similar a la de los operados por indicaciones distintas del CHC según los registros europeo (ELTR) y estadounidense (OPTN) (65%-87%) [177,216,217]. La ELTR presenta unas tasas de supervivencia a 10 años de alrededor del 50% en más de 12.000 casos tratados [216]. A la vista de su éxito, los criterios de Milán se han integrado en el sistema de estadiaje BCLC [148,149] y en el estadiaje pretrasplante UNOS para la asignación de órganos en los EEUU [218], y continúan siendo el sistema de referencia con el que comparar cualquier otro conjunto de criterios pronósticos propuesto para ampliar la indicación del trasplante hepático en los pacientes cirróticos con CHC [219].

El principal inconveniente del trasplante hepático como tratamiento para el CHC es la escasez de donantes. Los aumentos del tiempo de espera han llevado a que un 20% de los candidatos a trasplante salgan de las listas antes de que se les practique la intervención, lo cual pone en riesgo los resultados si el análisis se realiza por intención de tratar [161,220]. El panel ha abordado los cuatro conceptos siguientes en el contexto del trasplante en pacientes con CHC: (1) políticas de prioridad y exclusión de las listas de espera; (2) tratamientos neoadyuvantes en la lista de espera; (3) ampliación de los criterios y reducción del estadio para el trasplante; y (4) trasplante hepático de donante vivo. El International Consensus Conference on Liver Transplantation recientemente presentado ha sido útil para complementar la presente guía [219].

Políticas de prioridad y exclusión de las listas de espera

El sistema UNOS elaboró un sistema de prioridades para la gestión de las listas de espera para el trasplante basándose en la puntuación MELD [218], que inicialmente se generó para predecir la supervivencia a 3 meses en pacientes con hepatopatía en fase terminal [221]. Dado que la puntuación MELD no permite predecir la tasa de retirada de las listas de los pacientes con CHC, se han asig-

nado a estos pacientes varias puntuaciones de prioridad que van de 24 (tumor único de tamaño < 2 cm) a 29 puntos (tumor único de 2–5 cm o 3 nódulos cada uno de un tamaño < 3 cm) en las propuestas iniciales y de cero a 22 puntos, respectivamente en las actuales. La principal dificultad para establecer políticas de prioridad está en definir a los pacientes con riesgo de ser retirados de las listas, que en algunos estudios se identifican con los pacientes que presentan tumores multinodulares, fallos del tratamiento neoadyuvante o los que tienen niveles séricos de AFP iniciales > 200 ng/ml o un aumento de estos niveles en > 15 ng/ml/mes [140]. En el otro extremo del espectro, algunos pacientes con un tumor UNOS-T1 (tumor único de tamaño < 2 cm) pueden obtener un efecto beneficioso con el uso de tratamientos alternativos distintos del trasplante y evitar un trasplante inútil, al menos mientras no se produzca una recurrencia [222].

Las estrategias que recomiendan el “trasplante de rescate” en poblaciones de bajo riesgo deberán investigarse en estudios prospectivos centrados en un análisis por intención de tratar y en el beneficio de supervivencia, puesto que dependen también del tiempo de espera y de las situaciones locales en cuanto a disponibilidad de donantes. De igual modo, se ha propuesto incluir en las listas de espera para el trasplante hepático a los pacientes a los que se practica una resección con un riesgo anatomopatológico elevado de recurrencia [223]. Dado que los tiempos de espera difieren de manera significativa en distintos lugares del mundo, se recomienda que los responsables de la elaboración de políticas modulen las políticas de prioridades junto con esas variables.

La información existente sobre las políticas de retirada de pacientes de las listas es aún menor. El panel actual recomienda dejar en suspenso la inclusión de los pacientes en los que el CHC ha progresado más allá de lo establecido en los criterios de Milán durante la permanencia en la lista de espera, y explorar en estos casos los tratamientos neoadyuvantes. El panel recomienda retirar de la lista a los pacientes que desarrollan una invasión macrovascular o una diseminación extrahepática.

Tratamientos neoadyuvantes en la lista de espera

Los tratamientos adyuvantes para los pacientes que están dentro de los criterios de Milán mientras se encuentran en la lista de espera se emplean en la mayor parte de los centros para prevenir la progresión tumoral. Carecemos de datos robustos basados en ECA y, por tanto, los posibles efectos beneficiosos atribuidos a la ablación local o a la quimioembolización se basan en estudios observacionales y análisis de coste-efectividad. Los principales estudios en los que se han evaluado tratamientos neoadyuvantes son series de casos, estudios de casos y controles y estudios de cohorte que indican que el empleo de ablación por radiofrecuencia (ARF) alcanza unos porcentajes de necrosis completa superiores (12%–55%) [224,225] a los obtenidos con quimioembolización TACE (22–29%) [226–228].

Las repercusiones de estos tratamientos en la tasa de retiradas de las listas, las recurrencias y la supervivencia solamente se han estimado en estudios no aleatorizados. A partir de los estudios iniciales que describieron las tasas de retirada, se estableció una probabilidad actuarial del 15%–30% a 1 año [161,220]. De entre las series de casos y los estudios de cohorte publicados, algunas investigaciones sugieren una repercusión favorable del tratamiento en la reducción de la tasa de retiradas hasta niveles de entre el 0% y el 25% [222,224]. De igual modo, puesto que los tratamientos aplicados en la lista de espera se han estudiado de forma no controlada, sus efectos sobre la supervivencia tras el trasplante hepá-

tico son difíciles de evaluar. Tras la publicación del estudio inicial [226], los estudios de casos y controles, incluidos los de casos índice tratados y controles igualados, indican unas tasas de supervivencia similares a las de los individuos no tratados [227,228]. En cambio, un análisis de coste-efectividad basado en el método de Markov señaló un efecto beneficioso de los tratamientos neoadyuvantes cuando el tiempo de espera superaba los 6 meses [229]. El uso de sorafenib para el tratamiento de los pacientes con una clasificación UNOS-T2 de la lista de espera no se recomienda según lo indicado por los estudios piloto de pequeño tamaño y los estudios de coste-efectividad publicados hasta el momento [230,231]. El efecto real de los tratamientos locoregionales o moleculares en la evolución de los pacientes y en las ganancias globales de esperanza de vida desde la perspectiva de la sociedad continúa sin estar claro. En consecuencia, teniendo en cuenta la fuerza de la evidencia existente, se recomienda tratar a los pacientes que están en espera de trasplante con una ablación local, y como método de segunda elección con una quimioembolización cuando el tiempo de espera estimado sea superior a los 6 meses.

Ampliación de las indicaciones y reducción del estadio para el trasplante hepático

Se ha explorado ampliamente el análisis de la ampliación de los criterios más allá de los de Milán y la reducción del estadio al definido en los criterios de Milán. De forma resumida, el principal concepto es que, para establecer una nueva política que permita la expansión de los criterios para el trasplante, es esencial obtener datos robustos respecto a la categoría específica de pacientes incluidos en la ampliación propuesta. El uso de nuevos criterios podría tener una importante repercusión en todos los programas de trasplante y los datos necesarios para respaldar todo posible cambio deben ser impecables. Además, es preciso tener en cuenta las repercusiones de la ampliación respecto a los pacientes sin CHC que están en lista de espera para el trasplante hepático.

El planteamiento actual es que la ampliación a los criterios UCSF (nódulo único de tamaño $\leq 6,5$ cm o 2–3 nódulos de tamaño $\leq 4,5$ cm y diámetro total del tumor ≤ 8 cm) (lo cual corresponde a un 5%–10% del total de pacientes incluidos en la lista de espera [220,232]) ha sido ya puesta en duda desde el punto de vista anatomopatológico por el criterio de “hasta siete” (es decir, los CHC en los que se obtiene el valor de 7 al sumar el tamaño del tumor más grande con el número de tumores) [233]. Esta propuesta basada en los datos anatomopatológicos ha sido validada recientemente en una serie independiente [234]. La principal preocupación que generan las propuestas de expansión está en la falta de datos específicos sobre la tasa de supervivencia global y la tasa de retirada de las listas de espera en los pacientes que están fuera de los criterios actuales pero cumplen los criterios ampliados. Otros estudios recientes que ponen en duda los criterios de Milán han propuesto diferentes algoritmos para optimizar la selección de los pacientes. No obstante, la predicción de los resultados a 5 años podría variar entre el 70% y el 40% según la presencia de invasión microvascular. Así pues, serían necesarios marcadores preoperatorios de la invasión vascular antes de adoptar esos criterios. En un metaanálisis realizado para evaluar el tamaño tumoral y el número de nódulos, se consideró que un umbral de la suma de diámetros superior a 10 cm elevaba al cuádruple el riesgo de muerte [235], mientras que una combinación del volumen tumoral y los niveles de AFP se consideró la mejor estrategia en otros estudios [140,141]. Con marcadores moleculares, como el desequilibrio alélico que refleja una inestabilidad cromosómica, se ha de-

mostrado también una predicción de la recurrencia después del trasplante [236]. Teniendo en cuenta la fuerza de la evidencia existente, se recomienda no aceptar la ampliación de los criterios de elegibilidad para el trasplante, excepto en el contexto de protocolos de investigación.

Por lo que respecta a la reducción del estadio, no hay ningún ECA, estudio de casos y controles amplio ni estudio de cohorte amplio y bien diseñado en pacientes tratados de manera uniforme y con un seguimiento apropiado. Existen estudios prospectivos pequeños que sugieren que la reducción del estadio hasta los criterios de Milán en pacientes con una enfermedad limitada al hígado mediante radiofrecuencia o quimioembolización alcanza unos resultados de supervivencia a 5 años similares a los obtenidos dentro de los criterios de Milán [237,238]. No está claro si los tratamientos de reducción del estadio producen unos efectos anticancerosos mensurables o proporcionan tan solo un marco temporal en el que evaluar la historia natural del CHC, con riesgo, en última instancia, de transformar retiradas de la lista previas al trasplante en recurrencias posteriores al trasplante [239,240]. No hay un límite superior claro para la elegibilidad para la reducción del estadio [240].

Teniendo en cuenta los datos actuales, la reducción del estadio de los pacientes más allá de los criterios de Milán no puede adoptarse como instrumento para perfeccionar la selección de los pacientes, y serán necesarias más investigaciones al respecto. Esta investigación deberá basarse en el principio de que los resultados de supervivencia a 5 años en pacientes tratados con un trasplante tras una reducción satisfactoria del estadio deben ser similares a los de los pacientes trasplantados siguiendo los criterios de Milán [219]. No obstante, el panel considera que debe adoptarse una política especial en los pacientes que están ya en lista de espera para un trasplante hepático y tienen tumores que progresan más allá de los criterios de Milán con una enfermedad limitada al hígado. En estas circunstancias especiales, tal como se ha indicado antes, se recomienda dejar en suspenso la inclusión en la lista de un candidato hasta haber obtenido una reducción del estadio mediante ablación local o quimioembolización y haberla mantenido durante un periodo de al menos 3 meses.

Trasplante hepático de donante vivo

El trasplante hepático de donante vivo (THDV) utilizando el lóbulo hepático derecho de un donante sano ha aparecido como alternativa al trasplante hepático de cadáver [241,242]. En el año 2000 hubo un gran entusiasmo por el THDV, y se estimó que constituiría un porcentaje significativo de los pacientes con CHC trasplantados [243]. Lamentablemente, los riesgos asociados de muerte (que se estima en un 0,3%) y de complicaciones con peligro para la vida (~2%) en el donante sano han reducido el interés en la comunidad de especialistas de trasplante [244-246]. En la actualidad, el THDV constituye menos del 5% del total de trasplantes hepáticos en adultos, lo cual es significativamente inferior a lo que sucede en el trasplante renal, en el que los donantes vivos representan un 40% del total de trasplantes realizados [246]. Los riesgos y beneficios del THDV deben tener en cuenta tanto al donante como al receptor, concepto este al que se conoce como *doble equilibrio* [219,247,248]. Dada la complejidad de la intervención, el THDV debe limitarse a centros de excelencia en cirugía y trasplante hepáticos.

Ha habido una controversia respecto a los resultados del THDV en comparación con los del trasplante hepático (TH) de cadáver. Aunque algunos estudios han sugerido que el THDV se aso-

ció a un mayor riesgo de recurrencia, estos datos no han sido confirmados [249,250]. Los estudios de coste-efectividad han sugerido que el THDV puede ofrecerse a pacientes con CHC si la lista de espera es superior a 7 meses [248], y esta política ha sido adoptada por el panel. Algunos autores recomiendan un periodo de observación de 3 meses antes del trasplante, con objeto de evitar el trasplante de tumores potencialmente agresivos, y esta propuesta deberá confirmarse en posteriores investigaciones [250,251]. Se ha propuesto el THDV como un contexto ideal para explorar la ampliación de indicaciones en el CHC, teniendo en cuenta que no hay políticas de asignación de trasplantes y de prioridades [252]. Así pues, el panel no recomienda esta intervención para cualquier indicación ampliada, excepto en el contexto de los estudios de investigación.

Ablación local

- La ablación local con radiofrecuencia o inyección percutánea de etanol se considera el tratamiento estándar en los pacientes con tumores BCLC 0-A no aptos para la cirugía **(evidencia 2A; recomendación 1B)**
Otros tratamientos ablativos, como las microondas o la crioablación, se encuentran todavía en fase de investigación
- La ablación por radiofrecuencia se recomienda en la mayor parte de los casos como principal terapia ablativa en los tumores de menos de 5 cm debido al control significativamente mejor de la enfermedad **(evidencia 1iD; recomendación 1A)**
La inyección de etanol se recomienda en casos en los que la ablación por radiofrecuencia no es viable técnicamente (alrededor del 10%-15%)
- En los tumores de < 2 cm, BCLC 0, ambas técnicas alcanzan respuestas completas en más del 90% de los casos, con buenos resultados a largo plazo. No está claro si pueden considerarse o no alternativas competitivas a la resección **(evidencia 1iA; recomendación 1C)**

La ablación local se considera la opción de tratamiento de primera línea para los pacientes que se encuentran en estadios iniciales y no son aptos para tratamientos quirúrgicos. A lo largo de los últimos 25 años, se han desarrollado y evaluado clínicamente varios métodos para la destrucción química o térmica de los tumores [253]. La técnica de referencia inicial fue la inyección percutánea de etanol (IPE), que induce una necrosis de la lesión por coagulación como consecuencia de una deshidratación celular, desnaturalización proteica y oclusión química de vasos tumorales pequeños. Posteriormente surgieron las terapias ablativas térmicas que se clasifican como tratamientos hipotérmicos (calentamiento del tejido a 60-100 °C) – incluida la ablación por radiofrecuencia (ARF), la ablación por microondas y la ablación con láser – o tratamientos de crioablación (congelamiento del tejido a -20 °C y -60 °C). La mayor parte de las intervenciones se realizan con el empleo de un abordaje percutáneo, aunque en algunos casos se recomienda la ablación con laparoscopia. La IPE es una técnica bien establecida para el tratamiento del CHC de tipo nodular que alcanza una necrosis completa en el 90% de los tumores de un tamaño < 2 cm, en el 70% de los de 2-3 cm y en el 50% de los de entre 3 y 5 cm [162,253,254]. Se ha especulado con la posibilidad de que la difusión del etanol sea bloqueada por los tabiques fibrosos intratumorales y/o por la cápsula tumoral. Esto socava la capacidad curativa de esta técnica, sobre todo en los tumores de más de 2 cm. La reciente introducción de un dispositivo específico para la IPE en una sola sesión, consistente en una aguja de punta múltiple

tiple con tres puntas retráctiles, ha aportado una tasa de respuestas completas sostenidas del 80%–90% en los tumores de un tamaño < 4 cm [255]. En pacientes con cirrosis de clase A de Child–Pugh y tumores en estadio inicial, se ha demostrado que el tratamiento con IPE produce unas tasas de supervivencia a 5 años del 47%–53% [256,257]. La principal limitación de la IPE es la tasa de recurrencia local elevada, que puede alcanzar un 43% en las lesiones de más de 3 cm [258]. Otra técnica de ablación química, la inyección percutánea de ácido acético (IPA), no ha aportado ventajas sustanciales respecto a la IPE [259].

La ARF ha sido la alternativa más ampliamente evaluada en comparación con la IPE para la ablación local del CHC. La energía generada mediante la ablación de RF induce una necrosis del tumor por coagulación, produciendo un *anillo de seguridad* en el tejido peritumoral, que podría eliminar los satélites pequeños no detectados. En consonancia con lo indicado por estudios previos, la RF requiere menos sesiones de tratamiento para alcanzar unos efectos antitumorales comparables. Cinco ensayos controlados y aleatorizados han comparado la ARF con la IPE en el tratamiento del CHC en estadio inicial. Estas investigaciones mostraron de manera uniforme que la ARF tiene un efecto anticanceroso superior a la de la IPE, dando lugar a un mejor control local de la enfermedad (tasa de recurrencia local a 2 años: 2%–18% frente a 11%–45%) [260–264]. La evaluación de los efectos de la ARF en la supervivencia ha sido más controvertida. Las ventajas de supervivencia favorables a la RF frente a la IPE se identificaron en el estudio japonés que incluyó un total de 232 pacientes [261], pero no se registraron diferencias de supervivencia en los dos ECA europeos [263,264]. Otros dos ECA del mismo grupo han descrito ventajas de supervivencia en el análisis del subgrupo de los tumores de más de 2 cm, favorables a la RF en comparación con la IPE o la IPA [260,262]. En los pacientes con CHC en estadio inicial tratados con ablación percutánea, la supervivencia a largo plazo se ve influida por múltiples intervenciones diferentes, dado que un alto porcentaje de los pacientes desarrollan nódulos de CHC intrahepáticos recurrentes en un plazo de 5 años tras el tratamiento inicial y reciben por tanto tratamientos adicionales. No obstante, tres metaanálisis independientes, con la inclusión de todos los ECA, han confirmado que el tratamiento de ARF proporciona una ventaja de supervivencia en comparación con la IPE en los tumores de más de 2 cm [265–267]. El principal inconveniente de la RF es su tasa de complicaciones mayores (4%; IC 95%, 1,8%–6,4%) más elevada que la de la IPE (2,7%; IC 95% 0,4%–5,1%) [267,268].

Teniendo en cuenta los datos presentados, los mejores resultados obtenidos en series de pacientes con CHC tratados con ARF aportan tasas de supervivencia a 5 años del 40%–70% [269,270], e incluso superiores en candidatos muy seleccionados [142]. Los mejores resultados han sido los descritos en pacientes de la clase A de Child–Pugh con tumores únicos de pequeño tamaño, habitualmente menos de 2 cm de diámetro [159,162]. Los factores independientes predictivos de la supervivencia son la respuesta completa inicial, la puntuación de Child–Pugh, el número o tamaño de los nódulos, y los niveles iniciales de alfa-fetoproteína. Así pues, los pacientes de la clase A de Child–Pugh con tumores pequeños no quirúrgicos (que se espera que alcancen respuestas completas) son los candidatos ideales para la ARF. Alrededor del 10%–15% de los tumores de localizaciones difíciles de tratar pueden abordarse mediante IPE [271]. El tratamiento de los pacientes con tumores de mayor tamaño (3–5 cm), tumores múltiples (3 nódulos de tamaño < 3 cm) o insuficiencia hepática avanzada (Child–Pugh B) con una combinación de ambas técnicas podría

ser razonable de forma individualizada. Aunque estos tratamientos producen buenos resultados, no permiten alcanzar tasas de respuesta y resultados comparables a los de los tratamientos quirúrgicos aun cuando se empleen como primera opción [194].

Continúa estando abierta la cuestión de si la ARF puede competir con la resección quirúrgica como tratamiento de primera línea en pacientes con CHC pequeños y solitarios. Se han publicado dos ECA con resultados opuestos [272,273]. Mientras que el primero no identificó diferencias en los resultados, el segundo ensayo sugirió una ventaja de supervivencia con la resección quirúrgica. En estudios no controlados se han observado resultados similares con la resección y la ARF en pacientes en estadio BCLC 0 [159]. En futuros ensayos deberán superarse los problemas metodológicos que impiden extraer conclusiones sólidas de los estudios actuales. Además, aunque la extirpación completa del tejido neoplásico (RO) es frecuente tras la resección quirúrgica, hay algunos indicios que resaltan la necesidad de actuar con precaución tras analizar las muestras de anatomía patológica de tumores tratados con ablación mediante ARF. Se ha descrito una necrosis tumoral completa inferior al 50% en los tumores de > 3 cm debido a la pérdida de calor causada por el enfriamiento del tejido en la zona de ablación a causa de la perfusión [274]. Además, los tumores de CHC de localización subcapsular o adyacente a la vesícula biliar tienen un riesgo superior de ablación incompleta [275] o de complicaciones mayores [268,276,277]. Así pues, en este momento no disponemos de datos que respalden el uso de la ARF para sustituir la resección como tratamiento de primera línea en pacientes con un CHC en estadio inicial (BCLC A).

Tratamientos en fase de investigación

Se ha propuesto el uso de la ablación por microondas, la ablación con láser y la crioablación para la ablación local en el CHC. La ablación por microondas tiene una importante ventaja frente a la ARF, por cuanto la eficacia del tratamiento se ve menos afectada por los vasos situados en la proximidad del tumor. Los estudios iniciales fueron limitados al inducir un volumen de coagulación pequeño [278], y tuvieron un rendimiento subóptimo al compararlos con la ARF en el único ECA publicado al respecto [279]. Los dispositivos más recientes están pendientes de ser evaluados. Por lo que respecta a la ablación con láser, hasta el momento no se ha publicado ningún ECA. En un reciente análisis multicéntrico retrospectivo de 432 pacientes no quirúrgicos con CHC en estadio inicial, la supervivencia global a 5 años fue del 34% (41% en los pacientes en la clase A de Child–Pugh) [280]. La crioablación tiene una aplicación limitada en el CHC y no se ha publicado ningún ECA sobre el tema [281]. La tasa de complicaciones no es desdeñable, en especial a causa del riesgo de “*crioshock*”, un trastorno con peligro para la vida caracterizado por un fallo multiorgánico, coagulopatía grave y coagulación intravascular diseminada tras la crioablación.

En la actualidad se están investigando técnicas de ablación no térmicas y no químicas. La electroporación irreversible se encuentra actualmente en fase de evaluación clínica, tras los resultados preclínicos positivos [282]. La HIFU es un nuevo método de ablación descrito en cohortes de pacientes con tumores pequeños, pero no disponemos todavía de estudios aleatorizados [283]. El tratamiento farmacológico fotoactivado utiliza diodos emisores de luz para activar la talaporfina sódica en el CHC tras la administración intravenosa. Se están llevando a cabo estudios de fase 3 con esta técnica de tratamiento [284].

Quimioembolización y tratamientos percutáneos

- Se recomienda la quimioembolización en pacientes con tumores en estadio BCLC B, multinodulares, asintomáticos, sin invasión vascular ni extensión extrahepática **(evidencia 1iiA; recomendación 1A)**
El uso de cuentas liberadoras de fármacos ha mostrado unas tasas de respuesta similares a las de las partículas de gelespuma-lipiodol asociadas a menos acontecimientos adversos sistémicos **(evidencia 1D; recomendación 2B)**
Se desaconseja la quimioembolización en pacientes con hepatopatía descompensada, disfunción hepática avanzada, invasión macroscópica o extensión extrahepática **(evidencia 1iiA; recomendación 1B)**
No se recomienda la embolización blanda
- La radioterapia interna con microesferas de vidrio ¹³¹I o ⁹⁰Y ha mostrado unos resultados antitumorales prometedores, con un perfil de seguridad favorable, pero no puede recomendarse como tratamiento estándar. Será necesaria una investigación con nuevos ensayos para establecer su papel de eficacia competitivo en esta población **(evidencia 2A; recomendación 2B)**
- La quimioterapia intraarterial selectiva o la lipiodolización no se recomiendan para el tratamiento del CHC **(evidencia 2A; recomendación 2B)**
- La radioterapia externa conformal tridimensional se encuentra en fase de investigación, y no disponemos de evidencias que respalden este enfoque terapéutico en el tratamiento del CHC **(evidencia 3A; recomendación 2C)**

Quimioembolización

La quimioembolización (TACE) es el tratamiento primario más ampliamente utilizado para el CHC irreseccable [160,165,194], y constituye el tratamiento de primera línea recomendado para los pacientes en estadios intermedios de la enfermedad [56,139,149]. El CHC muestra una intensa actividad neoangiogénica durante su progresión. El fundamento del uso de TACE es que la infusión intraarterial de un fármaco citotóxico seguido de una embolización de los vasos nutricios del tumor dará lugar a un intenso efecto citotóxico e isquémico. La TACE debe diferenciarse de la quimiolipiodolización (administración de una emulsión de quimioterapia mezclada con lipiodol), la embolización con catéter blando (TAE), en la que no se administra ningún fármaco de quimioterapia, y la quimioterapia intraarterial, en la que no se realiza embolización. En otras publicaciones se han presentado revisiones detalladas de los distintos tipos y definiciones de la embolización percutánea bajo guía de imagen [285,286].

Quimioembolización convencional (TACE)

Esta técnica combina una administración percutánea de quimioterapia emulsionada con lipiodol seguida de un estancamiento vascular obtenido mediante embolización. La quimioembolización alcanza respuestas parciales en el 15%-55% de los pacientes, y retrasa de forma significativa la progresión tumoral y la invasión macrovascular. El efecto beneficioso de la TAE o la quimioembolización en cuanto a la supervivencia ha sido estudiado en unos pocos ECA, que han producido resultados contradictorios [287-293]. Se observaron efectos beneficiosos de supervivencia en dos estudios [292,293], uno de los cuales identificó la respuesta al tratamiento como factor predictivo independiente para la supervivencia [293]. Un metaanálisis de estos siete ECA, con un

total de 516 pacientes, mostró un efecto beneficioso en la supervivencia con el empleo de la embolización/quimioembolización en comparación con el grupo de control [139]. El análisis de sensibilidad mostró un beneficio significativo de la quimioembolización con cisplatino o doxorubicina en cuatro estudios, pero no con la embolización sola en tres estudios [139]. Globalmente, se prevé que la mediana de supervivencia en los casos de CHC en estadio intermedio sea de alrededor de 16 meses, mientras que tras la quimioembolización la mediana de supervivencia es de unos 20 meses. Como resultado de estas investigaciones, la TACE ha pasado a ser el tratamiento estándar de referencia para los pacientes que cumplen los criterios de estadio intermedio del sistema de estadiaje BCLC, es decir, los que presentan un CHC multinodular, ausencia de síntomas asociados al cáncer y ausencia de indicios de invasión vascular o diseminación extrahepática. Recientemente, un metaanálisis de los investigadores de la Cochrane ha puesto en duda la eficacia de la TACE [294]. Varios sesgos presentes en este abordaje, como el uso de ensayos con grupos de control inadecuados o con poblaciones diana que conducen a un mal resultado, reducen la trascendencia de esta investigación. Se están investigando los beneficios que proporciona la combinación de la TACE con intervenciones de ablación local o con terapias sistémicas.

Los beneficios de la quimioembolización no deben ser contrarrestados por la insuficiencia hepática inducida por el tratamiento. Cabe prever una mortalidad relacionada con el tratamiento de menos del 2% de los casos, si se aplica una selección adecuada de los candidatos. Los mejores candidatos son los pacientes con una función hepática preservada y tumores multinodulares asintomáticos sin invasión vascular o con extensión extrahepática [285,293]. La invasión vascular macroscópica de cualquier tipo y la extensión extrahepática constituyen contraindicaciones importantes para la quimioembolización. En un ensayo con resultados positivos no se observó un efecto favorable en el análisis de subgrupo limitado a los pacientes con invasión de la vena porta [292]. La reserva funcional hepática es también un componente crucial para una selección cuidadosa. Los pacientes deben presentar una función hepática relativamente bien preservada (mayoritariamente Child-Pugh A o B7 sin ascitis), mientras que los que tienen una descompensación hepática o una insuficiencia hepática más avanzada deben ser excluidos puesto que el insulto isquémico puede conducir a acontecimientos adversos graves [289]. Las contraindicaciones absolutas y relativas para la quimioembolización han sido objeto de una revisión en otra publicación [169]. No disponemos de evidencias sólidas que indiquen cuál es el mejor fármaco de quimioterapia o la estrategia óptima de re-tratamiento, aunque se recomienda aplicar las técnicas 3-4 veces al año y utilizar doxorubicina o cisplatino como quimioterapia estándar. El uso de regímenes más intensos, es decir, TACE cada 2 meses, podría inducir una insuficiencia hepática en un porcentaje inaceptable de pacientes [289]. Se recomienda una quimioembolización supraselectiva para reducir al mínimo el insulto isquémico sufrido por el tejido no tumoral.

Quimioembolización con microesferas liberadoras de fármacos (TACE-DEB)

Se han aplicado estrategias para mejorar la actividad antitumoral y los efectos beneficiosos clínicos con la quimioembolización. El esquema TACE ideal debería permitir obtener una concentración intratumoral máxima y sostenida del fármaco de quimioterapia con una exposición sistémica mínima, junto con una obstrucción calibrada de vaso tumoral. Las microesferas embólicas tienen la

Guías de Práctica Clínica

capacidad de secuestrar los fármacos de quimioterapia y liberarlos de una forma controlada a lo largo de un periodo de 1 semana. Se ha demostrado que esta estrategia aumenta la concentración local del fármaco con una toxicidad sistémica desdeñable [166]. En un estudio aleatorizado de fase II en el que se comparó el uso de TACE con el de TACE-DEB, se observó una reducción significativa de la toxicidad hepática y de los acontecimientos adversos relacionados con la medicación en el segundo de estos grupos de tratamiento, de manera asociada a una tendencia no significativa a un mejor efecto antitumoral [295].

Radioembolización y radioterapia externa

La radioembolización se define como la infusión de sustancias radiactivas como el lipiodol marcado con yodo-131 (^{131}I) [296] o microesferas con contenido de itrio-90 (^{90}Y) [297-299] o productos similares en la arteria hepática. Dada la hipervascularización de los CHC, las microesferas inyectadas intraarterialmente van a parar de manera preferente al área en la que se encuentra el tumor y emiten de forma selectiva hacia el tumor una radiación de alta energía y baja penetración. Un ECA inicial, en el que se comparó la quimioembolización con la radioterapia interna mediante el uso de ^{131}I , no ha ido seguido de nuevas investigaciones posteriores [296]. En la actualidad, la técnica de radioembolización más popular es la que utiliza microesferas recubiertas de ^{90}Y , un isótopo con emisión β . Este tratamiento requiere un centro especializado de tercer nivel con un equipamiento sofisticado y radiólogos intervencionistas especialmente preparados. Debe prevenirse la derivación pulmonar grave y la radiación intestinal antes de aplicar la intervención. Dado el efecto mínimamente embólico de las microesferas de ^{90}Y , el tratamiento puede usarse de manera segura en pacientes con trombosis de la vena porta [298].

En los estudios de cohorte en los que se presentaron resultados a largo plazo se observó una mediana de tiempo de supervivencia de 17,2 meses en los pacientes en estadios intermedios [297] y de 12 meses en los pacientes en estadios avanzados o con invasión venosa portal [298-300]. Las tasas de respuesta objetiva oscilan entre el 35% y el 50% [297-299]. Alrededor del 20% de los pacientes presentan una toxicidad relacionada con el hígado y un 3% fallecen por causas relacionadas con el tratamiento [297]. A pesar de la notable cantidad de datos presentados, no disponemos de ECA en los que se haya evaluado la eficacia de la radioembolización con ^{90}Y en comparación con la quimioembolización o el uso de sorafenib en pacientes en estadios intermedios o avanzados, respectivamente. Será necesaria una investigación con nuevos ensayos para establecer su papel de eficacia competitivo en estas poblaciones.

Otros tratamientos locorregionales

El uso de radioterapia de haz externo convencional en el tratamiento del CHC se ha visto limitado por la baja tolerancia a la radiación que muestra el hígado cirrótico, y que a menudo llevó a una hepatopatía inducida por la radiación, a la que anteriormente se denominaba hepatitis inducida por radiación [301]. Los efectos beneficiosos de la radioterapia conformal tridimensional externa solamente se han evaluado en estudios no controlados [302]. No existen evidencias científicas que permitan recomendar el empleo de estas terapias como tratamientos primarios para el CHC y se recomienda que se realicen nuevas investigaciones con el empleo de métodos de prueba modernos.

Tratamientos sistémicos

- Sorafenib es el tratamiento sistémico estándar para el CHC. Está indicado en los pacientes con una función hepática bien preservada (clase A de Child-Pugh) y con tumores avanzados (BCLC C) o en aquellos en los que los tumores progresan con los tratamientos locorregionales **(evidencia 1A; recomendación 1A)**
- No disponemos de marcadores clínicos ni biomarcadores moleculares que permitan identificar a los pacientes con una mejor respuesta a sorafenib **(evidencia 1A; recomendación 2A)**
- La quimioterapia sistémica, tamoxifeno, la inmunoterapia, los antiandrógenos y los fármacos derivados de plantas medicinales no se recomiendan para el tratamiento clínico de los pacientes con CHC **(evidencia 1-2A; recomendación 1A/B)**
- No disponemos de ningún tratamiento de segunda línea para los pacientes con intolerancia a sorafenib o fallo de este tratamiento. En este contexto se recomienda el mejor tratamiento de apoyo o la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos **(recomendación 2B)**
- En circunstancias específicas, puede usarse la radioterapia para aliviar el dolor en los pacientes con metástasis óseas **(evidencia 3A; recomendación 2C)**
- Los pacientes en estadio BCLC D deben recibir un apoyo paliativo, que incluirá control del dolor, nutrición y apoyo psicológico. En general, no debe contemplarse su participación en ensayos clínicos **(recomendación 2B)**

Patogenia molecular y dianas para los tratamientos

Las terapias moleculares dirigidas han comportado un cambio en el panorama general del tratamiento del cáncer. Durante los últimos años se han autorizado alrededor de 20 terapias moleculares dirigidas para los pacientes con cáncer de mama, colorrectal, pulmonar no microcítico, renal y CHC, entre otros [164,303]. Recientemente un inhibidor múltiple de quinasas, sorafenib, ha mostrado un efecto beneficioso en cuanto a la supervivencia en pacientes con CHC avanzado [168]. Este avance constituye una verdadera revolución en el tratamiento de esta compleja enfermedad, y es una prueba de que los tratamientos moleculares pueden resultar eficaces en este cáncer. Un mejor conocimiento de la hepatocarcinogénesis molecular es crucial para identificar nuevas dianas y bucles de adición oncogénicos [304-306]. No hay ningún mecanismo molecular patogénico ni una única vía dominante en la hepatocarcinogénesis y ello explica por qué un producto con una sola diana no alcanza una respuesta completa sostenida en el CHC. En consecuencia, es concebible la posibilidad de inhibir señales a diferentes niveles de una de las vías principales, o de inhibir dos o tres vías diferentes a la vez.

La hepatocarcinogénesis es un proceso complejo, de múltiples pasos, en el que hay diversas cascadas de señalización que se ven alteradas, lo cual conduce a la imagen biológica heterogénea de la enfermedad [304-306]. Aunque no se ha definido ningún bucle de adición oncogénico que establezca una dependencia del crecimiento para ninguna subclase del CHC, hay varias vías de señalización a las que se ha involucrado en la progresión y diseminación del tumor:

- (1) La *señalización del factor de crecimiento vascular (VEGF)* es la piedra angular de la angiogénesis en el CHC, y se han iden-

tificado amplificaciones de alto nivel [175,307]. La señalización del VEGFR puede abordarse mediante un tratamiento dirigido con el empleo del anticuerpo monoclonal bevacizumab dirigido contra el VEGF, o bien con la inhibición de la tirosina quinasa intracelular utilizando fármacos de molécula pequeña, como sorafenib, sunitinib, brivanib, linifanib, vatalinib, cediranib y otros. Otras vías angiogénicas activadas son las de la señalización de FGF y Ang2.

- (2) La *señalización del factor de crecimiento epidérmico (EGF)* está a menudo sobreexpresada en el CHC [308]. El EGFR puede abordarse mediante un tratamiento dirigido utilizando el anticuerpo monoclonal cetuximab o bien fármacos de molécula pequeña que inhiben la tirosina quinasa intracelular, como erlotinib, gefitinib o lapatinib.
- (3) La *señalización Ras MAPK* está activada, según se ha podido demostrar, en la mitad de los casos iniciales de CHC y en casi todos los casos avanzados [305,309]. La activación de esta vía depende de la sobreexpresión de ligandos y de la hipermetilación de promotores de supresores tumorales que inducen la transcripción de genes de la familia AP-1, como *c-Fos* y *c-Jun* que están involucrados en la proliferación y diferenciación [310]. Las mutaciones de *K-Ras* son infrecuentes en el CHC (< 5%). No hay ningún inhibidor selectivo de Ras/ERK/MAPK que haya sido autorizado, pero sorafenib y regorafenib han mostrado un bloqueo parcial de la cascada [311].
- (4) La *vía de PI3K/PTEN/Akt/mTOR*. Esta vía controla la proliferación celular, el ciclo celular y la apoptosis, y es activada por diversas RTK, como el EGFR o el IGFR y por la inactivación del supresor tumoral PTEN. Está activada en el 40%-50% de los CHC [312,313]. Varios compuestos que inhiben el mTOR (rapamicina, temsirolimus y everolimus) están siendo evaluados actualmente en estudios de fase II y III.
- (5) *Vía de HGF/c-MET*. La disregulación del receptor c-MET y de su ligando HGF, que son cruciales para la regeneración hepatocitaria tras una lesión hepática, es un hecho frecuente en el CHC [314]. Sin embargo, será necesario investigar su posible papel en el tratamiento dirigido.
- (6) La *señalización del receptor de factor de crecimiento de tipo insulina (IGFR)*. La expresión de IGF-1R e IGF-II está aumentada en el CHC, mientras que el IGFR-II presenta una regulación negativa en un subgrupo de CHC [315-316]. En la actualidad hay varios inhibidores de IGF-1R que se encuentran en la fase inicial de investigación clínica en el CHC.
- (7) La *vía de Wnt/ β -catenina* es crucial para la hepatocarcinogénesis [304-306,317-319]. Alrededor de una tercera parte de los casos de CHC muestran una activación de la vía de señalización de Wnt (en especial los CHC asociados al VHC), como resultado de mutaciones activadoras del factor de transcripción β -catenina [175,317,318], una sobreexpresión de receptores Frizzled o la inactivación de la E-cadherina o componentes del complejo de degradación (GSK3B, AXIN, adenomatosis poliposis coli (APC)) [319]. Hay nuevos compuestos destinados a bloquear esta vía denominada "indrogradable" que se encuentran en una fase inicial de investigación clínica.

Otras vías y su función en el tratamiento dirigido, como la vía apoptótica extrínseca/intrínseca, la señalización Hedgehog, la señalización JAK/STAT, la señalización TGF- β , la vía Notch, la vía de ubiquitina-proteasoma, la señalización de factor nuclear- κ B, el control del ciclo celular y el papel del microentorno tumoral debe-

rán definirse de manera más completa. De igual modo, el posible papel de los oncoMIR recientemente descritos y que son relevantes en la hepatocarcinogénesis como posibles dianas moleculares, deberá confirmarse mediante estudios clínicos [135,320].

Terapias dirigidas moleculares

El carcinoma hepatocelular es uno de los tipos de tumor más quimiorresistentes, y hasta el año 2007 no se recomendó ningún fármaco sistémico para los pacientes con tumores avanzados, una situación que no tenía paralelo alguno dentro de la oncología. Sorafenib surgió como primer tratamiento sistémico efectivo en el CHC después de 30 años de investigación, y constituye actualmente el tratamiento estándar para los pacientes con tumores avanzados [168]. Después de este estudio, hay alrededor de 56 agentes moleculares que están siendo evaluados en ensayos clínicos de fase II y de fase III [321] (Tabla 4), cuyos resultados finales podrían conducir a una actualización de las recomendaciones de tratamiento. Se presenta a continuación un resumen de los datos basados en la evidencia existentes al respecto. El panel recomienda que el desarrollo de fármacos para obtener nuevas moléculas útiles en el CHC se base en la identificación de biomarcadores onco-génicos que sirvan de guía para un tratamiento más personalizado y estratificado.

Sorafenib

Sorafenib, un inhibidor múltiple de tirosina quinasa, fue el primero y continúa siendo el único fármaco con el que se ha demostrado un efecto beneficioso de supervivencia en los pacientes con CHC avanzados. Tras un estudio inicial de fase II que mostró indicios de eficacia [322], se llevó a cabo una amplia investigación de fase III, controlada con placebo y de diseño doble ciego, que llevó a unos resultados positivos de supervivencia [168]. En este ensayo, el efecto beneficioso de sorafenib consistió en un aumento de la mediana de supervivencia global, que pasó de 7,9 meses en el grupo de placebo a 10,7 meses en el grupo de sorafenib (HR = 0,69; IC 95%, 0,55-0,87; *p* = 0,00058), lo cual representa una disminución de riesgo relativo de muerte del 31%. Además, sorafenib mostró un efecto beneficioso significativo en cuanto al tiempo hasta la

Tabla 4. Ensayos aleatorizados de fase II-III en marcha destinados a modificar el tratamiento estándar de referencia en el CHC durante el periodo 2012-13.

Indicación	Estudios aleatorizados
Ayudante	1. Sorafenib frente a placebo
CHC intermedio	1. Quimioembolización \pm sorafenib
	2. Quimioembolización \pm brivanib
	3. Quimioembolización \pm everolimus
CHC avanzado	
Primera línea	1. Sorafenib \pm erlotinib
	2. Sorafenib frente a brivanib
	3. Sorafenib frente a sunitinib*
	4. Sorafenib frente a linifanib**
	5. Sorafenib \pm Itrio-90
	6. Sorafenib \pm doxorubicina
Segunda línea	1. Brivanib frente a placebo**
	2. Everolimus frente a placebo
	3. Ramucirumab frente a placebo

*Interrumpido en 2010 por futilidad/toxicidad.

**Véase el anexo al final de la Guía.

progresión (THP) evaluado mediante una revisión radiológica independiente, con una mediana de THP de 5,5 meses para sorafenib y de 2,8 meses para el placebo. La magnitud del efecto beneficioso de supervivencia fue similar al demostrado en un ensayo de fase III paralelo llevado a cabo en la población de Asia-Pacífico, en la que la principal causa de CHC era la hepatitis B [323]. En este último ensayo, la mediana de supervivencia global fue de 6,5 meses en el grupo de sorafenib frente a 4,2 meses en el grupo de placebo (HR = 0,68; IC 95%, 0,50–0,93; $p = 0,014$). Los peores resultados observados en los pacientes incluidos en este ensayo, independientemente del grupo de tratamiento al que hubieran sido asignados, en comparación con los del estudio SHARP, se debe al hecho de que se trataba de pacientes con una enfermedad más avanzada (ECOG 1–2 o enfermedad metastásica). Estos ensayos indicaron que sorafenib era un fármaco bien tolerado; los acontecimientos adversos de grado 3 relacionados con el fármaco más frecuentes observados en esos estudios consistieron en diarrea y reacciones cutáneas de mano-pie, que se dieron en el 8%–9% y el 8%–16% de los pacientes, respectivamente. Las interrupciones del tratamiento a causa de acontecimientos adversos fueron del 15% en el grupo de sorafenib y del 7% en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco se consideraron controlables, y no se registró ninguna muerte relacionada con la toxicidad. En consecuencia, sorafenib fue autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en octubre de 2007 y por la United Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en noviembre 2007.

El panel de expertos recomienda el uso de sorafenib como tratamiento sistémico estándar para el CHC. Está indicado en los pacientes con una función hepática bien preservada (clase A de Child-Pugh) y con tumores avanzados (BCLC C) o en aquellos en los que los tumores progresan con los tratamientos locorregionales (concepto de migración del estadio de tratamiento). No puede hacerse una recomendación clara para los pacientes de la clase B de Child-Pugh, aunque en estudios de cohorte se ha descrito un perfil de seguridad similar en los pacientes de esta clase, sin aparición de descompensaciones [324,325]. Se recomienda mantener el tratamiento con sorafenib al menos hasta la progresión, y tras ella pueden contemplarse estudios de segunda línea. Sorafenib está siendo investigado en la actualidad en el contexto adyuvante tras la resección o ablación local completa para los estadios iniciales, en combinación con la quimioembolización para los estadios intermedios [326], en combinación con erlotinib o doxorubicina sistémica en los estadios avanzados y como tratamiento de primera línea en pacientes de la clase B de Child-Pugh. Los datos preliminares de un estudio aleatorizado de fase II sugieren un posible efecto aditivo en combinación con doxorubicina, aunque se observó un aumento significativo de la cardiotoxicidad [327].

Otras moléculas de terapia dirigida en fase de desarrollo clínico *Factores de crecimiento e inhibidores de la vía proliferativa.*

Inhibidores de mTOR. Rapamicina (sirolimus) y sus análogos (temsirolimus y everolimus) son sustancias que bloquean la cascada de señalización de mTOR y se han investigado en estudios preclínicos y en la fase inicial de los estudios clínicos [328]. Everolimus, un bloqueante de mTOR que ha sido autorizado para el tratamiento del cáncer de riñón, está siendo evaluado en un estudio de fase II para una indicación de segunda línea.

Inhibidores de EGFR. Se han evaluado cinco inhibidores de EGFR: erlotinib, gefitinib, cetuximab, lapatinib y vandetanib. Erlotinib mostró actividad en un estudio de fase II con poblaciones de CHC mixtas, y la mediana de supervivencia fue de 13 meses [329];

actualmente está siendo evaluado en combinación con sorafenib en un estudio de fase III. Los demás fármacos o bien no han mostrado indicios apreciables de eficacia en estudios de fase II, como ocurre en el caso de gefitinib y lapatinib, [330] o bien se encuentran en las fases iniciales de estudio.

Fármacos antiangiogénicos. **Sunitinib.** Sunitinib es un inhibidor múltiple de tirosina quinasas, de administración oral, que ha sido autorizado para el tratamiento del carcinoma renal, los tumores estromales gastrointestinales y los tumores neuroendocrinos pancreáticos. En tres estudios de fase II presentados se han observado posibles indicios de actividad, pero con resultados contradictorios en cuanto a acontecimientos adversos y muertes relacionadas con el tratamiento debidas a disfunción hepática grave en un 5%–10% de los pacientes [331–333]. Un reciente ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con sorafenib, fue interrumpido prematuramente por problemas de seguridad y por razones de futilidad [334]. En la actualidad este fármaco no se recomienda para el tratamiento del CHC.

Alaninato de brivanib. Brivanib, un inhibidor de tirosina quinasa de VEGFR y FGFR, de administración oral, fue evaluado en dos estudios de fase II en pacientes de primera y segunda línea con tumores avanzados. La mediana de supervivencia global fue de 10 meses en el grupo tratado en primera línea y de 9,8 meses en el grupo tratado en segunda línea, con unos acontecimientos adversos controlables [335]. Brivanib está siendo evaluado en tres ensayos de fase III en pacientes con CHC: en primera línea con un diseño ciego frente a sorafenib, en segunda línea con un diseño ciego frente a placebo y en combinación con quimioembolización.

Bevacizumab. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el VEGF, ha surgido como agente terapéutico importante en varias enfermedades malignas y ha sido autorizado en el tratamiento del cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón no microcítico y el carcinoma de mama. Se ha evaluado el uso de bevacizumab en monoterapia [336], o en combinación con erlotinib [337] o quimioterapia [338]. Utilizado en monoterapia, mostró una tasa de respuesta objetiva del 10%, con una mediana de tiempo hasta la progresión de 6,5 meses [336]. El tratamiento combinado de bevacizumab con fármacos dirigidos al EGFR obtuvo una mediana de supervivencia de 15 meses en poblaciones mixtas de pacientes con CHC [337]. Las combinaciones de bevacizumab con quimioterapia, como gemcitabina y oxaliplatino o regímenes basados en capecitabina, alcanzan respuestas objetivas de un 10%–20% con medianas de supervivencia de 9–10 meses [338]. No se están realizando estudios de fase III con este fármaco.

Linifanib, un inhibidor de tirosina quinasa oral dirigido contra el VEGF y el PDGF, y ramucirumab, un anticuerpo monoclonal contra el VEGFR2 [339] están siendo evaluados actualmente en estudios de fase III en indicaciones de primera y de segunda línea, respectivamente. Otros nuevos fármacos antiangiogénicos, como vatalanib, axitinib y cediranib, se encuentran en las fases más iniciales de investigación. Otras moléculas como los inhibidores de c-MET, inhibidores de MEK, inhibidores de JAK2 y TGF-(beta), están siendo evaluados en las primeras fases de investigación clínica [321].

Otros tratamientos sistémicos

Varios tratamientos sistémicos, como los de quimioterapia, compuestos hormonales, inmunoterapia y otros, han mostrado resultados no concluyentes o negativos. Estos fármacos no se recomiendan actualmente para el tratamiento del CHC.

Quimioterapia

El problema de utilizar quimioterapia en el CHC deriva de la coexistencia de dos enfermedades. La cirrosis puede alterar el metabolismo de los fármacos de quimioterapia y potenciar su toxicidad. Además, algunas complicaciones asociadas a la quimioterapia, como las infecciones sistémicas, son de especial gravedad en pacientes inmunodeprimidos, como los cirróticos. Por otro lado, se ha demostrado que el CHC es quimiorresistente frente a las quimioterapias más comunes, que en monoterapia han obtenido respuestas antitumorales modestas [139,340-342]. El uso de doxorubicina sistémica se ha evaluado en más de 1000 pacientes en ensayos clínicos, con una tasa de respuesta objetiva de alrededor del 10%. En un ensayo de 446 pacientes, se comparó nolatrexed, un inhibidor de la timidilato sintasa, con doxorubicina sistémica, con resultados negativos (mediana de supervivencia de 5 meses frente a 7,5 meses, respectivamente) y la tasa de respuesta en el grupo de doxorubicina fue del 4%. Con otros tratamientos sistémicos como gemcitabina, oxaliplatino, cisplatino y capecitabina, utilizados en monoterapia o mediante combinaciones, se han observado respuestas heterogéneas, que van del 0% al 18% en estudios no controlados [340].

La quimioterapia sistémica con el empleo de combinaciones de dos o más fármacos se ha estudiado en un reciente ECA. Un amplio ECA en el que se comparó la quimioterapia combinada (régimen de cisplatino/interferón α 2b/doxorubicina/fluorouracilo-PIAF) con la quimioterapia de doxorubicina puso de manifiesto unas tasas de respuesta objetiva del 20,9% y 10,5%, respectivamente [342]. La mediana de supervivencia de los grupos de PIAF y doxorubicina fue de 8,67 meses y 6,83 meses, respectivamente, sin que hubiera diferencias entre ellos. El tratamiento de PIAF se asoció a una tasa de mielotoxicidad significativamente superior a la observada con doxorubicina. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 9% en el grupo del régimen de PIAF como consecuencia de la reactivación del HVB y la insuficiencia hepática. Un segundo ECA realizado en Asia comparó la eficacia del régimen de Folfox que combina 5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino con la de doxorubicina sola. En este estudio se incluyeron 371 pacientes de la clase A/B de Child-Pugh con un CHC avanzado no operable o metastásico (BCLC B/C). Hubo una tendencia no significativa favorable al grupo de Folfox (mediana supervivencia 6,4 meses frente a 4,9 meses; $p = 0,07$) asociada a un mayor tiempo hasta la progresión (2,9 meses frente a 1,7 meses) [343]. La quimioterapia para el CHC en pacientes no cirróticos es un campo insuficientemente explorado [344]. Así pues, teniendo en cuenta la evidencia disponible, no se recomienda la quimioterapia sistémica para el tratamiento del CHC, ni como régimen de comparación en ningún ensayo, dados los efectos tóxicos bien conocidos de este tratamiento. Se están realizando estudios de fase III combinando quimioterapia con sorafenib.

Compuestos hormonales

Los compuestos hormonales no han mostrado un efecto beneficioso en cuanto a la supervivencia en el CHC. Un metaanálisis de siete ECA en los que se comparó el uso de tamoxifeno con el de un tratamiento conservador, con un total de 898 pacientes, no mostró efectos antitumorales ni ventajas de supervivencia con el empleo de tamoxifeno [139]. Posteriormente se han publicado dos ECA grandes en los que se ha evaluado el tratamiento con tamoxifeno [345,346] y los resultados han sido negativos por lo que respecta a la supervivencia. Así pues, se desaconseja este tratamiento en los pacientes con CHC avanzado. No se recomienda el tratamiento antiandrogénico [347].

Inmunoterapia

El CHC se caracteriza por ser un cáncer asociado a inflamación. Diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una correlación entre las respuestas inmunitarias a los tumores y la evolución clínica de los pacientes [348]. Se han realizado ensayos de fase I-II del tratamiento inmunitario en centros con el conocimiento experto apropiado, pero los resultados no han sido confirmados luego por investigadores independientes [349]. El concepto de la inmunoterapia requiere estudios adicionales basados en ensayos de fase II y III.

Otros tratamientos

En un ECA amplio se comparó el empleo de seocalcitol (una molécula antiproliferativa similar a la vitamina D) con el de un placebo en 746 pacientes y no se observaron diferencias en la supervivencia global (9,6 meses con seocalcitol frente a 9,2 meses con placebo) [350]. Por último, se observaron resultados negativos con un inhibidor de tubulina (T-67) en un ECA multicéntrico amplio [351].

Diseño de ensayo

1. El panel respalda el diseño de ensayo y la elección de las variables de valoración para los ensayos clínicos en el CHC que se propusieron en la guía previa del JNCI (Figura 5) y enumera los ensayos de fase final actualmente en curso que, en caso de demostrar una superioridad clínicamente relevante frente al tratamiento estándar, podrían llevar a modificar la actual guía (Tabla 4)
2. Evaluación de la respuesta:
 - La evaluación de la respuesta en el CHC debe basarse en la modificación de los criterios RECIST (mRECIST; Tabla 5) **(recomendación 2B)**
Se está investigando el uso de los cambios en los niveles séricos de biomarcadores para evaluar la respuesta (es decir, los niveles de AFP)
 - Se recomienda el empleo de RM o TC dinámica para evaluar la respuesta un mes después de la resección o el tratamiento locorregional o sistémico **(recomendación 1A)**
Las estrategias de seguimiento para la detección de las recurrencias incluyen el empleo de una técnica de imagen cada 3 meses durante el primer año, y luego cada seis meses hasta completar al menos dos años. Posteriormente, se recomienda la realización regular de ecografías cada 6 meses.
Se recomienda la determinación del tiempo hasta la

El número creciente de ensayos clínicos en marcha en el CHC ha llevado a la necesidad de un marco de referencia común para la evaluación de los nuevos fármacos que sea aceptado por todas las disciplinas. En consecuencia, un panel de expertos multidisciplinario ha presentado una nueva guía para el diseño de ensayos clínicos y la elección de las variables de valoración en el CHC [149]. Estas guías evolucionarán a medida que aparezcan nuevas evidencias, incluida una información más precisa sobre la evolución natural del CHC, nuevos fármacos o biomarcadores predictivos. El panel respalda el diseño de ensayo y la elección de variables de valoración para ensayos clínicos en el CHC que se han propuesto en la guía previa del Journal National Cancer Institute [149]. Además, el panel desea resaltar que la integridad de la investigación es absolutamente vital para el avance de la medicina basada en la evidencia. Si un estudio que propone un cambio importante en la práctica clínica es aceptado y sin embargo sus resultados son

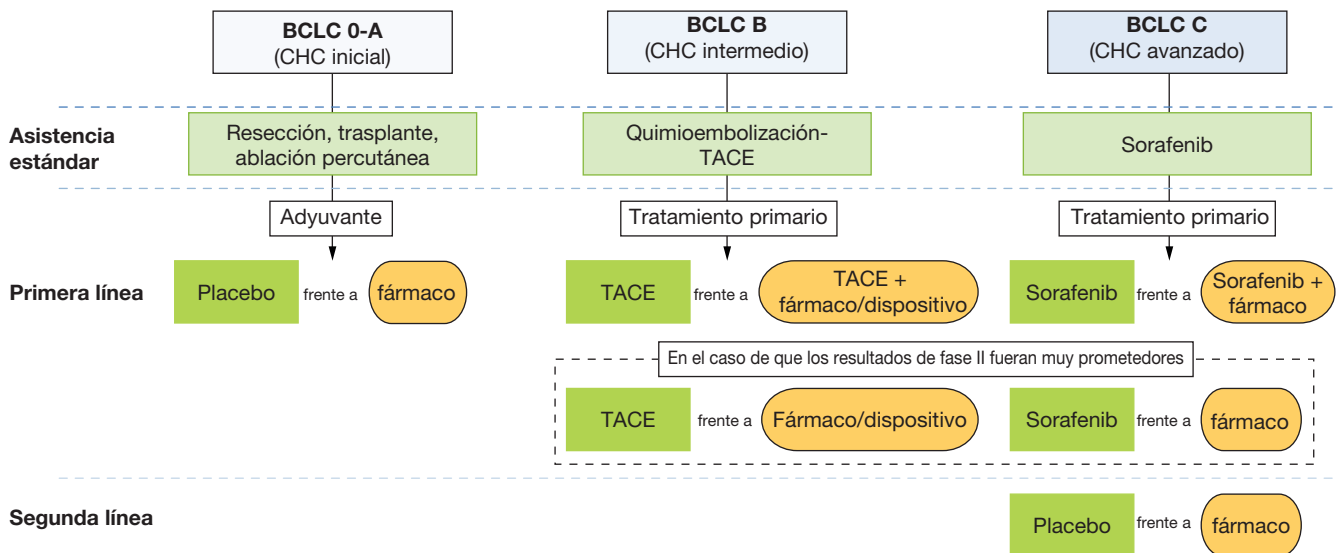


Figura 5. Resumen de las estrategias de diseño del ensayo y grupos de control. Adaptado de Llovet y cols. [164].

fraudulentos, como recientemente ha ocurrido en el CHC con un estudio que requirió una retractación [352], el riesgo que ello supone para la seguridad y el tratamiento del paciente podría ser enorme.

Se resumen a continuación las principales recomendaciones para el diseño del ensayo:

- (1) *Variables de valoración.* Se han propuesto la supervivencia y el tiempo hasta la recurrencia como variables de valoración principal para los estudios de fase III en los que se evalúan tratamientos primarios y adyuvantes, respectivamente. Las variables de valoración combinadas como la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o la supervivencia libre de progresión (SLP) resultan subóptimas en la investigación del CHC y deben incluirse en los estudios como variables de valoración secundarias. Los estudios de fase II aleatorizados se han considerado estudios fundamentales de registro antes de realizar ensayos de fase III en el CHC. Estos estudios consideran clásicamente la tasa de respuesta como parámetro de referencia para la evaluación de la eficacia, pero se recomendó el uso del tiempo hasta la progresión como variable principal al evaluar tratamientos moleculares dirigidos [149]. El panel considera que son necesarios nuevos datos para establecer la tasas de respuesta según los criterios mRECIST como parámetro sustitutivo de la supervivencia. La evaluación de la calidad de vida en la investigación del CHC adolece de una falta de cuestionarios fiables, estandarizados y adecuadamente validados, por lo que actualmente se recomienda su uso como información complementaria.
- (2) El diseño de ensayo se resume en la Figura 5. La selección de los pacientes debe basarse en el estadiaje BCLC y en la clase A de Child-Pugh, con objeto de reducir al mínimo el riesgo en competencia de muerte asociada a la insuficiencia hepática. El grupo de control para los ensayos clínicos debe consistir en el tratamiento estándar, lo cual implica el uso de quimioembolización para el CHC en estadio intermedio y el de sorafenib para los casos avanzados. En consecuencia, para la evaluación de los tratamientos sistémicos de primera línea para el CHC avanzado, se recomienda un diseño que

añada un nuevo fármaco a sorafenib y lo compare con sorafenib solo. Una comparación directa de un fármaco en monoterapia frente al tratamiento estándar podría poner en peligro el reclutamiento de pacientes por razones éticas, a menos que el nuevo fármaco muestre una eficacia muy prometedora en los estudios de fase II iniciales. Para los tratamientos de segunda línea, el nuevo fármaco debe asignarse de forma aleatoria frente a placebo/mejor tratamiento de apoyo, y los criterios de selección deben incluir a pacientes con contraindicaciones o fracasos terapéuticos de sorafenib. Los estudios aleatorizados que evalúan terapias dirigidas moleculares deben incluir, a poder ser, un análisis de biomarcadores (en muestras de tejido y/o suero) para permitir la identificación de los marcadores moleculares de la respuesta, así como para fines farmacocinéticos, tal como se hace en otros cánceres.

- (3) *Evaluación de la respuesta tumoral.* La variable de valoración principal en la investigación del cáncer es la supervivencia global. No obstante, la respuesta tumoral y el tiempo hasta la progresión se han considerado variables clave para la evaluación indirecta de la eficacia. En oncología, la respuesta tumoral se evaluó inicialmente según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [353], y luego según los criterios Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) [354,355]. Dichos criterios se diseñaron principalmente para la evaluación de fármacos citotóxicos. No abordan las medidas de la actividad antitumoral distintas de la reducción del tamaño del tumor. Tal como se reconoce en la publicación inicial de los RECIST, las evaluaciones basadas únicamente en los cambios del tamaño tumoral pueden llevar a confusión cuando se aplican a otros fármacos anticancerosos, como las terapias dirigidas moleculares u otras intervenciones terapéuticas [354]. Las guías de la EASL y la AASLD adoptaron una versión modificada de un criterio de la OMS en la que la evaluación de la respuesta al tratamiento tenía en cuenta la inducción de áreas necróticas intratumorales al estimar la reducción de la carga tumoral y no solo una disminución del tamaño total del tumor [1,56].

Tabla 5. Evaluación de la respuesta comparando los criterios RECIST y mRECIST.*

Lesiones diana		
Categoría de respuesta	RECIST	mRECIST
RC	Desaparición de todas las lesiones diana	Desaparición de toda intensificación arterial intratumoral en todas las lesiones diana
RP	Al menos un 30% de disminución en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma basal de los diámetros de las lesiones diana	Al menos un 30% de disminución en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (intensificación en la fase arterial), tomando como referencia la suma basal de los diámetros de las lesiones diana
EE	Cualquiera caso que no cumpla los criterios de RP o EP	Cualquiera caso que no cumpla los criterios de RP o EP
EP	Un aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de lesiones diana, tomando como referencia el valor más bajo de la suma de los diámetros de las lesiones diana registrado desde el inicio del tratamiento	Un aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de lesiones diana viables (con intensificación), tomando como referencia el valor más bajo de la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (con intensificación) registrado desde el inicio del tratamiento
Lesiones no diana		
Categoría de respuesta	RECIST	mRECIST
RC	Desaparición de todas las lesiones no diana	Desaparición de toda intensificación arterial intratumoral en todas las lesiones no diana
RI/EE	Persistencia de una o más lesiones no diana	Persistencia de intensificación arterial intratumoral en una o varias lesiones no diana
EP	Aparición de una o varias lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de lesiones no diana ya existentes	Aparición de una o varias lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de lesiones no diana ya existentes
Recomendaciones de mRECIST		
Derrame pleural y ascitis	Es necesaria la confirmación citopatológica de la naturaleza neoplásica de cualquier derrame que aparezca o se agrave durante el tratamiento para declarar la presencia de una EP.	
Ganglio linfático del hilio hepático	Los ganglios linfáticos detectados en el hilio hepático pueden considerarse malignos si el eje corto del ganglio es de al menos 2 cm.	
Trombosis de vena porta	Una trombosis maligna de la vena porta debe considerarse una lesión no mensurable y debe incluirse, por tanto en el grupo de lesiones no diana.	
Nueva lesión	Una nueva lesión puede clasificarse como CHC si el diámetro máximo es de al menos 1 cm y el patrón de intensificación es típico del CHC. Una lesión con un patrón radiológico atípico puede diagnosticarse de CHC por la evidencia de al menos 1 cm de crecimiento.	

RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; mRECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors modificado; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; RI, respuesta incompleta; EE, enfermedad estable; EP, enfermedad progresiva.

*Adaptado de Llovet y cols. [149] y Lencioni y Llovet [100].

Los resultados de diversos estudios clínicos previos en el ICC han puesto de manifiesto que los criterios RECIST no reflejan el grado de necrosis del tumor inducido por los tratamientos de intervención o los nuevos fármacos dirigidos moleculares [168,356]. Es preciso evaluar la formación de tumor viable con el empleo de TC o RM, y el tumor viable debe definirse mediante la captación del medio de contraste en la fase arterial de los estudios de imagen dinámicos. Por consiguiente, inicialmente un panel de expertos propuso una modificación de los criterios RECIST [149], que luego fue ampliada [100]. Esta propuesta se basa en el hecho de que el diámetro de las lesiones diana con tumor viable debe ser la guía de todas las mediciones. Además, se han introducido modificaciones específicas de los criterios iniciales respecto a la evaluación de la invasión vascular, los ganglios linfáticos, la ascitis, el derrame pleural y las nuevas lesiones, tal como se resume en la Tabla 5. Se han descrito tasas de respuesta objetiva con los criterios mRECIST del 57% en los pacientes tratados con quimioembolización [357], ⁹⁰Y [358], ~20% con sorafenib [359,360] y 15%–25% con brivanib [335]. El panel de expertos recomienda evaluar la respuesta tumoral según los criterios mRECIST, y determinar si estos criterios dan mejores resultados que los RECIST convencionales, y están correlacionados con los exámenes anatomopatológicos y la predicción de la evolución (Tabla 6).

Tabla 6. Necesidades insatisfechas en la investigación del CHC

1. Desarrollo clínico de fármacos
Acción dirigida a las vías con pocos candidatos en fase de investigación, como Wnt/ β -catenina, Hedgehog/Gli, Notch y ERK
Mejora de los modelos para las pruebas preclínicas de nuevos fármacos
2. Identificación y validación de biomarcadores
Biomarcadores pronósticos: validación independiente del pronóstico en todos los estadios de la enfermedad a partir del suero (AFP, Ang2, VEGF) y el tejido (firmas génicas <i>EpCAM</i> , proliferación G3, firma de mala supervivencia; miR26)
Biomarcadores predictivos: respuesta a terapias dirigidas sistémicas específicas
Variables sustitutivas de la invasión microvascular
3. Ensayos clínicos adecuadamente diseñados y con la potencia estadística apropiada para:
• Terapia adyuvante después de tratamientos curativos
• Tratamientos para evitar la salida de la lista de espera y estrategias de reducción del estadio
• Combinaciones de tratamientos locales con terapias sistémicas
• Combinaciones de terapias dirigidas sistémicas
• Tratamientos de segunda línea
• Radioembolización
4. Inclusión sistemática de análisis de coste-beneficio en los ensayos clínicos
5. Búsqueda de instrumentos para evaluar la calidad de vida en los ensayos clínicos

1. El panel considera que la obtención de muestras de tejido y de suero en los estudios de investigación es muy deseable y recomendable. Estos biobancos deberán permitir alcanzar dos objetivos clínicos:
 - **Perfeccionamiento del pronóstico y el sistema de estadiaje BCLC.** Se ha demostrado que los datos moleculares como los de firmas génicas (mala supervivencia, *EpCAM*) o los de biomarcadores (*AFP*, *VEGF*, *Ang2* y *miR26*) tienen un valor pronóstico independiente y es probable que se incorporen a los sistemas de estadiaje después de una validación externa independiente
 - **Avance hacia una medicina personalizada/estratificada.** Los tratamientos moleculares que bloquean la angiogénesis (*VEGF*, *PDGF*, *Ang2*, *FGF*) o las cascadas de proliferación que están alteradas en el CHC (*EGFR*, *Ras*, *Akt*, *mTOR*, *IGF-1R*, *MET*) se están evaluando en ensayos clínicos que se encuentran en fases avanzadas. El descubrimiento de biomarcadores puede permitir un enriquecimiento de un determinado tipo de pacientes en los ensayos y una identificación de los pacientes con respuesta al tratamiento, por lo que constituye un importante objetivo a corto plazo
2. El panel ha enumerado y clasificado aquí las principales necesidades insatisfechas en el campo de la investigación del CHC de una forma ordenada (véase la Tabla 6). Se recomienda vivamente que los médicos, investigadores, organismos de política sanitaria, industria farmacéutica y prestadores de asistencia dediquen en el futuro recursos de forma prioritaria a:
 - Evaluar los tratamientos adyuvantes tras la resección/ablación local
 - Explorar estrategias de reducción del estadio para el rescate de pacientes con CHC que superen los criterios de Milán convencionales
 - Evaluar los efectos beneficiosos de la combinación de tratamientos moleculares con ablación local y tratamientos locorregionales
 - Construir el tratamiento de base para los tumores avanzados y las terapias de segunda línea
 - Incluir análisis de coste-beneficio en los estudios de investigación con obtención de información de análisis de economía de la salud, como el ratio coste-efectividad incremental, con objeto de facilitar la toma de decisiones clínicas
 - Proporcionar instrumentos adecuados para la evaluación de la calidad de vida. El panel considera que la calidad de vida es una variable de valoración relevante en los estudios de investigación, y que, por tanto, es necesario perfeccionar los instrumentos para realizarla en los pacientes con CHC
3. Traslado de la eficacia a la efectividad: A pesar de la existencia de estrategias de vigilancia y tratamiento eficaces en el CHC, los porcentajes de pacientes a los que se aplican estas intervenciones son subóptimos [47]. Deben aplicarse medidas para aumentar el acceso a la vigilancia, el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo con objeto de aumentar la efectividad

Anexo

Durante el proceso de edición de la guía, se presentó información adicional sobre dos ECA de fase 3 mencionados en la Tabla 4.

1. El estudio de comparación de brivanib con un placebo en pacientes con CHC avanzado en los que se produce un fracaso terapéutico o una intolerancia a sorafenib no alcanzó el objetivo principal de supervivencia. <http://www.businesswire.com/portal/site/home/email/alert> (Ene 2012).
2. El estudio de comparación de linifanib con sorafenib en primera línea fue interrumpido prematuramente por el comité de

vigilancia de datos y seguridad en el análisis preliminar. Abbott's LIGHT (Linifanib Study M10-963) Early Study Closure).

Declaraciones

Estas guías reflejan el estado actual del conocimiento, en el momento de la publicación, sobre la asistencia efectiva y apropiada, así como las decisiones de consenso clínico cuando no existe tal conocimiento. Los cambios inevitables que se producen en el estado de la información científica y la tecnología exigirán la realización de revisiones periódicas, actualizaciones y revisiones. Estas guías no son aplicables a todos los pacientes y cada una debe adaptarse de manera individualizada para cada paciente concreto. El uso adecuado, la adaptación, las modificaciones o las decisiones de no seguir, total o parcialmente, lo indicado en estas u otras guías es responsabilidad exclusiva del clínico que las utiliza. El contenido de esta publicación no refleja necesariamente las opiniones o las políticas del Department of Health and Human Services; la mención de nombres de marca, productos comerciales, organizaciones no implica aval alguno por parte del Gobierno de EEUU o Europa.

Conflictos de intereses

Josep M. Llovet ha recibido apoyo para investigación, y/o conferencias y/o pagos por consultoría y/o ha participado en ensayos clínicos de Bayer Pharmaceutical, BMS, Biocompatibles, Novartis, Abbot, Imclone, Jennerex.

Michel Ducreux ha recibido apoyo para investigación, y/o pagos por conferencias y/o ha participado en ensayos clínicos de Bayer y Abbot.

Mauro Bernardi no tiene nada que declarar.

Thierry de Baère ha recibido pagos por conferencias de Terumo, Biocompatibles, Bayer.

Arian Di Bisceglie ha recibido apoyo para investigación y/o conferencias y/o pagos por consultoría y pertenencia a consejos asesores y/o ha participado en ensayos clínicos de Roche, Gilead, Idenix, Vertex, BMS, Abbot, MSD, Anadys, Bayer, Globe Immune, Bayer, Pharmasset, Salix.

Jean-François Dufour ha recibido apoyo para investigación, y/o conferencias y/o pagos por consultoría y/o ha participado en ensayos clínicos de Novartis, Bayer, BMS, Merck, Roche.

Peter Galle ha recibido apoyo para investigación, y/o conferencias y/o pagos por consultoría y/o ha participado en ensayos clínicos de Bayer, BMS, Pfizer, Lilly.

Tim Greten ha recibido pagos por conferencias y/o por consultoría de Bayer Health Care.

Riccardo Lencioni ha recibido apoyo para investigación para Bayer.

Vincenzo Mazzafero ha recibido apoyo para investigación, y/o conferencias y/o pagos por consultoría y/o ha participado en ensayos clínicos de AIRC (Italian Association for Cancer Research), Comunidad Europea (programa FP7), Bayer Health Care, Bayer SPA, MDS Nordion, Astellas, BMS Bayer Schering Pharma AG.

Eric Raymond ha recibido apoyo para investigación, pagos por conferencias y por consultoría y ha participado en ensayos clínicos de Pfizer, Novartis, Bayer, MSD.

Tania Roskams no tiene nada que declarar.

Jordi Bruix ha recibido apoyo para investigación, pagos por conferencias y por consultoría y ha participado en ensayos clínicos de Bayer, Biocompatibles, BMS, GSK, Kowa, Novartis, Sumitomo, Arque.

Massimo Colombo ha recibido apoyo para investigación, pagos por conferencias y por consultoría y ha participado en ensayos clínicos de MSD, Roche, Gilead Science, Vertex, Tibotec, Bayer.

Andrew Zhu ha recibido ayudas, pagos por consultoría y ha participado en ensayos clínicos de Bayer, Pfizer, Sanofi-Aventis.

Agradecimientos

Los autores dan las gracias a la secretaria de la EASL y al servicio editorial del *Journal de Hepatology* por la ayuda editorial.

Bibliografía

[1] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.

[2] National Cancer Institute. PDQ® levels of evidence for adult and pediatric cancer treatment studies. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 26/August/2010. <<http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levelsevidence-adult-treatment/healthprofessional/>>; 2011 [accessed 01.03.11].

[3] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

[4] IARC. <<http://www-dep.iarc.fr/>>; 2011 [accessed 01.11.11].

[5] El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.

[6] Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008;148:820-826.

[7] Bosetti C, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-145.

[8] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.

[9] Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 1348-1355.

[10] 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;43:1303-1310.

[11] Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938-945.

[12] 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;136:138-148.

[13] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:923-928.

[14] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954-1961.

[15] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885-894.

[16] Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S303-S309.

[17] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.

[18] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.

[19] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-272.

[20] Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV)

Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.

[21] Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142-1154.

[22] Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427-428.

[23] Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228-234.

[24] Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006;60: 233-238.

[25] Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:220-224.

[26] El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462-2467.

[27] Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-224.

[28] Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1686-1695.

[29] Marcellin P, Pequegnot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200-207.

[30] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.

[31] Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114-1125.

[32] Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, Chung RT, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008;299:53-60.

[33] Clifford RJ, Zhang J, Meerzaman DM, Lyu MS, Hu Y, Cultraro CM, et al. Genetic variations at loci involved in the immune response are risk factors for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:2034-2043.

[34] World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record of the World Health Organization 2009;84:405-420.

[35] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.

[36] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264.

[37] Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-1427.

[38] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-791.

[39] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.

[40] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-288.

[41] Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.

[42] Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870-1875.

[43] Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al. HALT-C Trial Group. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840-849.

- [44] Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, Shiffman ML, Seeff LB, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011;53:1100–1108.
- [45] Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, et al. EPIC3 Study Group. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1990–1999.
- [46] Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. *Problems in design and analysis of trials. Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14: 117–128.
- [47] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118–1127.
- [48] Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146:473–481.
- [49] 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;101:422–434.
- [50] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35–S50.
- [51] 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;131:174–181.
- [52] 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;126:1005–1014.
- [53] Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112–1118.
- [54] Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, Linares A, Pérez R, Sotorriós NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520–527.
- [55] Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Poggio PD, Benvegnù L. For the Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) group. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448–2457.
- [56] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
- [57] Di Bisceglie AM. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S104–S107.
- [58] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–352.
- [59] Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848–1856.
- [60] Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Fornis X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:325–335.
- [61] Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5–S16.
- [62] Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Aii S, Imai Y. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:428–433.
- [63] Craxi A, Cammà C. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:329–346.
- [64] Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579–587.
- [65] Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067–1077.
- [66] Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445–1451.
- [67] Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076–1084.
- [68] Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99–104.
- [69] Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30: 37–47.
- [70] Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;3:544–550.
- [71] Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:848–857.
- [72] Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37:1114–1121.
- [73] Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797–1801.
- [74] Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204–209.
- [75] McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842–846.
- [76] Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434–441.
- [77] Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye QJ, Jia H, et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:1451–1461.
- [78] Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med* 2010;61:317–328.
- [79] 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: 7385–7392.
- [80] 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;34:570–575.
- [81] Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65–71.
- [82] Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;91:561–569.
- [83] Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Sherman M, Venook AP, Reddy KR, et al. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2196–2205.
- [84] Wang M, Long RE, Comunale MA, Junaidi O, Marrero J, Di Bisceglie AM, et al. Novel fucosylated biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1914–1921.
- [85] Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6: 108–110.
- [86] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
- [87] 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;16:132–137.
- [88] Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289–298.
- [89] Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259–266.
- [90] Makuuchi M, Kokudo N, Aii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37–51.
- [91] Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a ran-

- domized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987–1997.
- [92] Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102: 78–82.
- [93] Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1–206.
- [94] Trevisani F, Cantarini MC, Morselli Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis. Effects on cancer staging and patients survival. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1470–1476.
- [95] Nouse K, Tanaka H, Uematsu S, Shiraga K, Okamoto R, Onishi H, et al. Cost-effectiveness of the surveillance program of hepatocellular carcinoma depends on the medical circumstances. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:437–444.
- [96] Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patients survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734–744.
- [97] Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291–297.
- [98] 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;6:1418–1424.
- [99] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917.
- [100] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52–60.
- [101] Roskams T. Anatomic pathology impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis* 2011;15:245–259.
- [102] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20–S37.
- [103] Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34.
- [104] 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.
- [105] Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17–25.
- [106] Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216–1222.
- [107] Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208–214.
- [108] 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;33:437–447.
- [109] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
- [110] Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638–644.
- [111] Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:161–167.
- [112] Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of CT and MRI for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2011. doi:10.1002/hep.24746, [Epub ahead of print].
- [113] 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;50:791–798.
- [114] Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162–170.
- [115] International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658–664.
- [116] Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592–1596.
- [117] Colombat M, Paradis V, Bièche I, Dargère D, Laurendeau I, Belghiti J, et al. Quantitative RT-PCR in cirrhotic nodules reveals gene expression changes associated with liver carcinogenesis. *J Pathol* 2003;201:260–267.
- [118] Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131:1758–1767.
- [119] Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, Zhang W, Roayaie S, Schwartz M, et al. Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;45:938–947.
- [120] Di Tommaso 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;45:725–734.
- [121] 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.
- [122] Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70, GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50:746–754.
- [123] Tremosini S, Forner A, Boix L, Rimola J, Rodríguez de Lope C, Reig M, et al. Biopsy diagnosis of hepatocellular carcinoma <2 cm: prospective validation of glypican 3, heat-shock protein 70 and glutamine synthetase staining in fine needle biopsy samples. *ILCA book of abstracts*; 2011.
- [124] Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138–151.
- [125] Kim H, Choi GH, Na DC, Ahn EY, Kim GI, Lee JE, et al. Human hepatocellular carcinomas with “Stemness”-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis. *Hepatology* 2011;54:1707–1717.
- [126] Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513–523.
- [127] Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034–1042.
- [128] D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [129] 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;56:918–928.
- [130] The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751–755.
- [131] Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62–67.
- [132] Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola 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;32:233–238.
- [133] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–1283.
- [134] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1446–1452.
- [135] Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1437–1447.

- [136] Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, Tovar V, Sia D, Alsinet C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1501–1512.
- [137] 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.
- [138] Llovet JM, Peña C, Shan M, Lathia C, Bruix J. Biomarkers predicting outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) randomized in the phase III SHARP trial. Presidential plenary session, AASLD 59th annual meeting, San Francisco. *Hepatology* 2008;48:372A.
- [139] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
- [140] Vibert E, Azuolay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:127–137.
- [141] 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;8:1107–1115.
- [142] N'Kontchou L, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475–1483.
- [143] Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009;49:1185–1193.
- [144] Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009;14:717–725.
- [145] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- [146] Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572–1577.
- [147] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire*. *J Hepatol* 1999;31:133–141.
- [148] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
- [149] 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.
- [150] 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;94:1760–1769.
- [151] Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology* 2008;75:S83–S90.
- [152] Marrero J, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707–716.
- [153] Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723–731.
- [154] Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:597–604.
- [155] Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatol Res* 2007;37:S83–S87.
- [156] Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241–1246.
- [157] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850–855.
- [158] Roayaie S, Llovet JM, Obeidat K, Labow D, Sposito C, Pellegrinelli A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma <2 cm in diameter. *Hepatology*, in press.
- [159] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82–89.
- [160] Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224–1229.
- [161] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–1440.
- [162] Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352–1360.
- [163] 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;23:1535–1547.
- [164] Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312–1327.
- [165] Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita T, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461–469.
- [166] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474–481.
- [167] Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Rodríguez de Lope C, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DC beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*, in press.
- [168] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- [169] Raoul JL, 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;37:212–220.
- [170] Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010;28:2889–2895.
- [171] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
- [172] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133–144.
- [173] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809–819.
- [174] Boyault S, Rickman DS, de Reyniès 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.
- [175] Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:6779–6788.
- [176] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
- [177] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44–S57.
- [178] 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.
- [179] Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92:198–202.

- [180] Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002;236:602–611.
- [181] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44: 1543–1554.
- [182] 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;134:1908–1916.
- [183] Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46–S52.
- [184] Arai S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology* 2010;78:125–130.
- [185] Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245:36–43.
- [186] Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993;9: 298–304.
- [187] Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018–1022.
- [188] Simpson KJ, Finlayson ND. Clinical evaluation of liver disease Baillieres. *Clin Gastroenterol* 1995;9:639–659.
- [189] Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegñù L, Vivarelli M, Ercolani G, et al. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol* 2009;16:413–422.
- [190] Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208–217.
- [191] Abulkhair A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a metaanalysis. *Ann Surg* 2008;247:49–57.
- [192] Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: an updated meta-analysis. *Arch Surg* 2010;145:1109–1118.
- [193] Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl* 2004;10:S34–S38.
- [194] Ikai I, Arai 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.
- [195] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527–1536.
- [196] Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114–117.
- [197] 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;37:871–879.
- [198] 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;38:200–207.
- [199] 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;17:287–292.
- [200] Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010;52:889–894.
- [201] Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, Bacon BR, Schoenfeld PS. Meta-analysis: re-treatment of genotype 1 hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:969–983.
- [202] Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of preoperative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:206–211.
- [203] Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intraarterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797–801.
- [204] Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;38:1237–1241.
- [205] 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;356:802–807.
- [206] Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med* 1996;334:1561–1567.
- [207] Okita K, Matsui O, Kumada H, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, et al. Peritoinin Study Group. Peritoinin reduces recurrence of hepatocellular carcinoma: results of a phase II/III randomized placebo-controlled trial. *Book of Abstracts, ILCA 2010*:11A.
- [208] 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;54:532–540.
- [209] Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD001199.
- [210] Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221–228.
- [211] Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Shaw Jr BW, Starzl TE, Shade RR, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1985;5:325–328.
- [212] 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;334:693–699.
- [213] Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311–322.
- [214] Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg* 1993;218:145–151.
- [215] Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller 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;33:1080–1086.
- [216] ELTR – European Liver Transplant Registry. <www.eltr.org/>; 2011 [accessed 03.11].
- [217] OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network. <[http:// www.ustransplant.org/annual_reports/current/](http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/)>; 2011 [accessed 02.11].
- [218] Freeman Jr RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8:851–858.
- [219] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, 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–e22.
- [220] 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;33:1394–1403.
- [221] 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;33:464–470.
- [222] 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;16:262–278.
- [223] Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé 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;10:1294–1300.
- [224] 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;240:900–909.
- [225] Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130–1137.

- [226] 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.
- [227] 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;11:767–775.
- [228] Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006;12: 665–673.
- [229] 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;50:123–128.
- [230] Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology* 2010;51:165–173.
- [231] Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, Argo CK, Al-Osaimi AM, Schmitt TM, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after transplant. *Transpl Int* 2011;24:991–998.
- [232] 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 Transplant* 2007;7:2587–2596.
- [233] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
- [234] 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;55:1063–1068.
- [235] Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, Toso C, Fede G, Hemming A, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? *Liver Transpl* 2011;17:S58–S66.
- [236] Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. *J Hepatol* 2008;49:581–588.
- [237] Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern 3rd TJ, 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;48:819–827.
- [238] Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547–2557.
- [239] Neuberger J. Liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2010;16:249–251.
- [240] Bhoori S, Sposito C, Germani A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int* 2010;23:712–722.
- [241] 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;346:1074–1082.
- [242] Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545–1559.
- [243] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519–524.
- [244] Siegler M, Simmerling MC, Siegler JH, Cronin 2nd DC. Recipient deaths during donor surgery: a new ethical problem in living donor liver transplantation (LDLT). *Liver Transpl* 2006;12:358–360.
- [245] Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. A2ALL Study Group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:468–476.
- [246] Browns Jr RS. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1802–1813.
- [247] Cronin 2nd DC, Millis JM. Living donor liver transplantation: the ethics and the practice. *Hepatology* 2008;47:11–13.
- [248] 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;33:1073–1079.
- [249] 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.
- [250] Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown Jr RS, et al. A2ALL Study Group. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1601–1608.
- [251] Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S277–S282.
- [252] Majno P, Mazzaferro V. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding conventional criteria: questions, answers and demands for a common language. *Liver Transpl* 2006;12:896–898.
- [253] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762–773.
- [254] Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;15:925–929.
- [255] Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, et al. Percutaneous ethanol ablation of early-stage hepatocellular carcinoma by using a multi-pronged needle with single treatment session and high-dose ethanol injection. *Radiology* 2009;253:552–561.
- [256] Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995;76:1737–1746.
- [257] 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;197:101–108.
- [258] Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32:269–278.
- [259] Huo TI, Huang YH, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD, et al. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:770–778.
- [260] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151–1156.
- [261] Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–130.
- [262] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
- [263] Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235–240.
- [264] Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727–735.
- [265] 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;49:453–459.
- [266] 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;52:380–388.
- [267] Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009;9:31.
- [268] Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3057–3062.
- [269] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961–996.
- [270] Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127:S159–S166.
- [271] Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma: alive or dead. *J Hepatol* 2005;43:377–380.
- [272] 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;243:321–328.
- [273] 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;252:903–912.
- [274] 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;234:954–960.
- [275] Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibatou T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97:1253–1262.
- [276] Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124–1129.
- [277] Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006;43:1101–1108.
- [278] Yu NC, Lu DS, Raman SS, Dupuy DE, Simon CJ, Lassman C, et al. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters – pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006;239:269–275.
- [279] Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331–337.
- [280] Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, Arienti V, Antico E, Caspani B, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2615–2621.
- [281] Orlicchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, Bolacchi F, Angelico M, Almerighi C, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:587–594.
- [282] Guo Y, Zhang Y, Klein R, Nijm GM, Sahakian AV, Omary RA, et al. Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010;70:1555–1563.
- [283] Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011;253:981–987.
- [284] Wang S, Keltner L, Winship J, Lee W. A phase 1/2 safety and efficacy study of intratumoral light-activated drug therapy using talaporfin sodium in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27A.
- [285] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179–S188.
- [286] Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee and the International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:S377–S390.
- [287] Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453–456.
- [288] Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181–184.
- [289] Group d'Etude de de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332: 1256–1261.
- [290] Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578–1583.
- [291] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998;29: 129–134.
- [292] 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;35:1164–1171.
- [293] 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;359:1734–1739.
- [294] Oliveri RS, Wetterslev J, Glud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD004787. doi:10.1002/14651858.CD004787.pub.
- [295] Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33: 41–52.
- [296] Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intraarterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156–1161.
- [297] 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.
- [298] 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.
- [299] Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741–1749.
- [300] Sangro B, Bilbao JI, Iñárraiaegui M, Rodríguez M, Garrastachu P, Martínez-Cuesta A. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis* 2009;27:164–169.
- [301] Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, et al. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol* 2002;63:41–45.
- [302] Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:8739–8747.
- [303] Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:230–243.
- [304] Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674–687.
- [305] Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55–76.
- [306] Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005;25:212–225.
- [307] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:864–880.
- [308] Ito Y, Takeda T, Sakon M, Tsujimoto M, Higashiyama S, Noda K, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001;84:1377–1383.
- [309] Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee JS, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology* 2006;130:1117–1128.
- [310] Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000;19:5548–5557.
- [311] Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129–3140.
- [312] Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135:1972–1983.
- [313] Sahin F, Kannangai R, Adegbola O, Wang J, Su G, Torbenson M. mTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms. *Clin Cancer Res* 2004;10:8421–8425.
- [314] Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, Gomez-Quiroz LE, Conner EA, Factor VM, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67:9844–9851.
- [315] Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006;25:3787–3800.
- [316] Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Sole M, et al. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and preclinical efficacy of IGF-1R blockade. *J Hepatol* 2010;52:550–559.

- [317] De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8847–8851.
- [318] Zucman-Rossi J, Benhamouche S, Godard C, Boyault S, Grimber G, Balabaud C, et al. Differential effects of inactivated Axin1 and activated beta-catenin mutations in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2007;26:774–780.
- [319] Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, Godard C, Hamard G, Kahn A, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17216–17221.
- [320] Toffanin S, Hoshida Y, Lachenmayer A, Villanueva A, Cabellos L, Minguez B, et al. MicroRNA-based classification of hepatocellular carcinoma and oncogenic role of miR-517a. *Gastroenterology* 2011;140:1618–1628.
- [321] Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1410–1426.
- [322] 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;24:4293–4300.
- [323] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25–34.
- [324] Kim JE, Ryou BY, Ryu MH, Chang HM, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child–Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285–1290.
- [325] Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child–Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1193–1201.
- [326] Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010;15:1198–1220.
- [327] Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2154–2160.
- [328] Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Hurtova M, Laurent A, et al. Pilot study of sirolimus in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:S13.
- [329] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657–6663.
- [330] Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, Sadee W, Heerema N, Wei L, et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:5895–5901.
- [331] Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10:794–800.
- [332] Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3027–3035.
- [333] Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, et al. Continuous sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist* 2010;15:285–292.
- [334] Cheng A, Kang Y, Lin D, Park J, Kudo M, Qin S, et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2011;29. Abstract 4000.
- [335] Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1973–1983.
- [336] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992–2998.
- [337] Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843–850.
- [338] Zhu AX, Blaszczkowski LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898–1903.
- [339] Sprattlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010;28:780–787.
- [340] Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? *Ann Oncol* 2006;10:308–314.
- [341] 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 nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007;25:3069–3075.
- [342] Yeo 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;97:1532–1538.
- [343] Qin S, Bai Y, Ye S, Fan J, Lim H, Cho JY, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010;28:4008A.
- [344] Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, Guillygomac'h A, Boudjema K, Boucher E. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2009;15:713–716.
- [345] Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Aberger A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4338–4346.
- [346] Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, et al. Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;36:1221–1226.
- [347] Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC. 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;16:411–417.
- [348] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006;45:868–878.
- [349] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of HCC. *Rev Recent Clin Trials* 2008;3:31–39.
- [350] Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol: an international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatol* 2003;42:17A.
- [351] Posey J, Johnson P, Mok T, Hirmand M, Dahlberg S, Kwei L, et al. Results of a phase 2/3 open-label, randomized trial of T138067 versus doxorubicin in chemotherapy-naïve, unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:316.
- [352] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1669–1677.
- [353] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–214.
- [354] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
- [355] Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, et al. RECIST Working Party. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248–260.
- [356] Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer 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* 2009;115:616–623.
- [357] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011;55:1309–1316.
- [358] Lambert B, Sturm E, Mertens J, Oltenfreiter R, Smeets P, Troisi R, et al. Intra-arterial treatment with (90)Y microspheres for hepatocellular carcinoma: 4 years experience at the Ghent University Hospital. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2117–2124.

[359] 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;54:2055–2063.

[360] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011. doi:10.1002/cncr.26255.