



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular



María Sarai González Huevo* y Juan Francisco Sánchez Ávila, en representación de Asociación Mexicana de Hepatología, Asociación Mexicana de Gastroenterología, Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, Sociedad Mexicana de Oncología, World Gastroenterology Organisation, Grupo Mexicano de Consenso de Carcinoma Hepatocelular¹

Recibido el 8 de diciembre de 2013; aceptado el 8 de septiembre de 2014
Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Carcinoma hepatocelular;
Biopsia hepática;
Virus de la hepatitis C;
México;
Tratamiento

Resumen

Introducción: La incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) ha presentado un aumento a nivel global y en México existe información limitada sobre la enfermedad.

Objetivo: Analizar la evidencia disponible en población mexicana sobre el diagnóstico y tratamiento del CHC.

Material y métodos: La Asociación Mexicana de Hepatología convocó a una reunión donde participaron 24 médicos especialistas con interés en CHC. Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas para identificar documentos publicados a partir del 2000 con los términos «Carcinoma hepatocelular» y «México» agregando además términos como: epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Resultados: La incidencia de CHC en México se ha incrementado en las últimas décadas. En México la edad promedio de presentación se sitúa en la década de los sesenta y la relación femenino:masculino parece ser igual. El CHC se asocia frecuentemente a hepatopatía subyacente y la principal causa reportada en nuestro país es la infección crónica por el virus de la hepatitis C. La vigilancia se recomienda a grupos de alto riesgo en estadios A y B de Child-Pugh, y en estadio C solo si se encuentra en lista de espera o se considera candidato a trasplante hepático. El CHC debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario de expertos en el área.

Conclusiones: El CHC representa una neoplasia que va en aumento en nuestro país con características epidemiológicas similares a otras poblaciones. El diagnóstico y el tratamiento deben de individualizarse de acuerdo a lo mostrado en estas guías.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Asociación Mexicana de Hepatología, Nicolás San Juan 233, Col. del Valle, Benito Juárez, C.P. 03100 Cd. de México, Distrito Federal. Teléfono: +01 55 5639 4033.

Correo electrónico: amh@hepatologia.org.mx (M.S. González Huevo).

¹ Los colaboradores del Grupo Mexicano de Consenso de Carcinoma Hepatocelular están relacionados en el [anexo 1](#).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Liver biopsy;
Hepatitis C virus;
Mexico;
Treatment

Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma

Abstract

Introduction: There has been an increase in the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide and information on this disease is limited in Mexico.

Aims: To analyze the available evidence on the diagnosis and treatment of HCC in the Mexican population.

Material and methods: The Mexican Association of Hepatology organized a meeting that 24 medical specialists interested in HCC attended. An electronic database search was carried out to identify documents published from 2000 with the keywords «Hepatocellular carcinoma» and «Mexico», «epidemiology», «diagnosis», and «treatment».

Results: The incidence of HCC in Mexico has increased over the last few decades. The mean age of disease presentation is in patients from 60 to 70 years old, and the man:woman ratio appears to be equal. HCC is frequently associated with underlying hepatopathy and the primary cause reported in our country is chronic hepatitis C virus) infection. Surveillance is recommended for high-risk groups in Child-Pugh stages A and B, and for those in stage C if the patient is on a waiting list or regarded as a candidate for liver transplantation. HCC should be evaluated by a multidisciplinary team of experts in the field.

Conclusions: HCC is a neoplasia that is on the rise in Mexico, with epidemiologic characteristics similar to those of other populations. Diagnosis and treatment should be individualized in accordance with these Consensus guidelines.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

La incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) ha presentado un aumento a nivel global. En México existe información limitada sobre la enfermedad, así como con relación a la supervivencia y los tratamientos administrados. El objetivo del presente trabajo fue analizar la evidencia disponible en población mexicana sobre el diagnóstico y tratamiento del CHC en el marco de lo establecido por las guías clínico-terapéuticas internacionales disponibles para esta patología. La Asociación Mexicana de Hepatología convocó a una reunión llevada a cabo en noviembre del 2012 en Mérida, Yucatán, donde participaron 24 médicos especialistas con interés particular en carcinoma hepatocelular, invitados a través de sus asociaciones respectivas a participar en la discusión de las diferentes disciplinas involucradas en el diagnóstico y manejo de CHC entre las que se incluyeron: gastroenterología, hepatología, radiología, patología, oncología médica y cirugía de hígado y trasplante.

Metodología

Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas para identificar documentos publicados a partir del 2000 con los términos «Carcinoma hepatocelular» y «México» agregando además términos como: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Se incluyeron documentos previos si fueron considerados de valor para el análisis actual. Se incluyeron además resúmenes presentados en congresos nacionales que aportaran datos de interés para la presente revisión y finalmente se agregó a la bibliografía las guías clínico-terapéuticas internacionales publicadas por las asociaciones americana y europea sobre el tema, así como bibliografía que se consideró de interés para la elaboración del presente consenso. La información bibliográfica fue enviada antes de la reunión para su revisión.

El grupo de trabajo fue dividido en 4 mesas como sigue, de acuerdo a la participación de los diversos especialistas en cada uno de los temas:

- I Epidemiología y grupos de riesgo
- II Vigilancia y diagnóstico
- III Tratamiento con intención curativa
- IV Tratamiento no curativo

Se generó un documento por cada uno de los temas, de acuerdo a la evidencia disponible y la aportación de cada una de las disciplinas, con sus respectivas referencias, los cuales fueron presentados al final de las mesas de trabajo a todo el panel, para comentarios y aportaciones. Posteriormente, se generaron enunciados considerados clave sobre el tema, los cuales se sometieron a consideración de los participantes mediante un panel Delphi, calificándolos de la siguiente manera:

- 6 pts. Totalmente de acuerdo
- 5 pts. De acuerdo
- 4 pts. Parcialmente de acuerdo
- 3 pts. Parcialmente en desacuerdo
- 2 pts. En desacuerdo
- 1 pt. Totalmente en desacuerdo

En caso de calificar como desacuerdo (puntos 1 a 3) se solicitó aclarar el motivo.

Un acuerdo > 70% en las respuestas fue considerado como consenso. Veintitrés de los 24 participantes a la reunión contestaron el cuestionario y la omisión en la respuesta del algún enunciado fue considerada como desacuerdo. A continuación se presenta el documento con los enunciados clave y la concordancia en números y porcentaje.

I. Epidemiología y grupos de riesgo

M.S. González-Huevo, C. Hernández Hernández, R. Malé Velázquez, N. Méndez-Sánchez, R. Moreno Alcántar, M. Ramos Gómez

Epidemiología

El cáncer primario de hígado representa aproximadamente el 4% de todos los nuevos cánceres diagnosticados a nivel mundial. De todas las neoplasias que se originan en el hígado, aproximadamente el 90% corresponden a carcinoma hepatocelular¹.

La incidencia del carcinoma hepatocelular se ha incrementado de manera global en las últimas décadas, siendo la quinta neoplasia más frecuente y la tercera como causa de muerte. Asia y África son las regiones geográficas de mayor prevalencia, mientras que en América y Europa la prevalencia es mucho menor². En EE. UU., los hispanos son el grupo que ha experimentado el mayor incremento porcentual anual en la última década. Comparado con otros grupos étnicos, esta población presenta un incremento importante y predominantemente en el sexo femenino con una magnitud del 63%, y en el sexo masculino de un 31% de acuerdo a un estudio realizado por El-Serag et al. en la década comprendida entre 1992 y 2002³. Este dato es confirmado por Alterkruse et al.⁴, quienes analizan los certificados generales de defunción en esta población durante el lapso comprendido entre 1975 y 2005 y documentan además que la incidencia de esta enfermedad se triplicó en esta población. Estos autores encontraron un aumento porcentual anual del 4% para el grupo de hispanos en el periodo analizado. Llama la atención que el 40% de los hispanos incluidos en el análisis nacieron fuera de ese país, y es interesante el hecho de que el aumento en la incidencia de carcinoma hepatocelular fue mayor en los hispanos nativos que en sus pares inmigrantes.

En México ha sido posible observar un incremento en la incidencia de esta patología desde hace varias décadas. Cortés-Espinosa et al.⁵ demostraron que esta incidencia se duplicó en el lapso de 25 años (1965-1990), dato obtenido mediante un análisis de necropsias (n=12,556) en un hospital de concentración en la ciudad de México (0.35% para los años 1965-69 vs .69% en 1985-89). Más recientemente, Méndez-Sánchez et al.⁶ analizaron certificados de defunción oficiales en México desde el año 2000 hasta el 2006, e informaron un incremento nacional del 14% en la mortalidad por CHC (4.16 defunciones por 100,000 habitantes en el año 2000 vs. 4.74 en el 2005). El sexo femenino experimentó el mayor cambio, con un incremento del 15%, respecto al 12.5% en el sexo masculino. Finalmente, el Sistema Nacional de Información en Salud (disponible en www.sinais.salud.gob.mx) analiza causas de defunción desde 1979 hasta 2008 en población mexicana y corrobora un incremento en la mortalidad por esta enfermedad, del 0.4% en la década de los ochenta al 1.3% para 2008. La información disponible refiere que los grupos de edad más afectados son los mayores de 55 años, mientras que la tasa de mortalidad es igual en hombres que en mujeres.

Grupos de riesgo

En la [tabla 1](#) se presentan los datos de series publicadas en extenso y como resúmenes sobre pacientes con CHC y sus principales características epidemiológicas. Con relación al sexo, la literatura internacional describe tradicionalmente una predominancia en el sexo masculino, dato que de acuerdo a la información nacional de diferentes autores⁶⁻¹⁰ y reportes epidemiológicos internacionales recientes^{3,4} ha venido a igualarse durante esta década y posiblemente se incremente en el futuro. Los grupos de edad más afectados según la literatura universal incluyen la séptima década de la vida para regiones de baja prevalencia y a partir de los sesenta en regiones de alta prevalencia. En México, como es posible observar en la [tabla 1](#), el carcinoma hepatocelular se presenta principalmente en la sexta década de la vida. Esta descrito que un 70-90% de los pacientes con CHC tienen como principal factor de riesgo la cirrosis hepática. Actualmente en México, las 2 principales causas de cirrosis hepática incluyen enfermedad hepática alcohólica (39.5%), e infección por el virus de la hepatitis C (36.6%), y en menor proporción cirrosis criptogénica (10.4%), cirrosis biliar primaria y hepatitis B en el 5.7% y en el 5% respectivamente; otras causas fueron referidas en el 2.8%¹¹. Llama la atención que la tercera causa en frecuencia de cirrosis ha sido catalogada como criptogénica, la cual puede corresponder a hígado graso no alcohólico dada su alta asociación con obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia.

Antes del descubrimiento del virus de la hepatitis C, 2 series de casos publicadas en México describieron como principal factor de riesgo para CHC la enfermedad hepática por alcohol^{7,12}. Posterior a esto, diferentes series han reportado este virus como el principal factor de riesgo asociado al carcinoma hepatocelular, como puede observarse en la [tabla 1](#), así como el resto de las características epidemiológicas asociadas a esta patología. La presencia de hepatopatía subyacente en los casos de CHC varía de un 55%⁷ a un 92%¹² cifra acorde a lo publicado internacionalmente.

Se ha documentado que la presencia de fibrosis avanzada sin cirrosis asociada a infección por virus de la hepatitis B y C puede ser un factor etiológico para desarrollo de CHC¹³. Cabe destacarse que en presencia de infección crónica por virus B existe mayor riesgo asociado a la actividad inflamatoria y mayor carga viral, aunque en México no parece ser causa frecuente de CHC, ya que en este país la infección crónica por el virus de la hepatitis B se considera de baja prevalencia (AgSHB < 2% en población general) según la Organización Mundial de la Salud. Además, a partir de la implementación de la vacunación universal contra la hepatitis B en 1998 en México, los individuos nacidos a partir de esta fecha han sido vacunados, logrando una cobertura mayor del 80% de la población infantil para el año 2007, de acuerdo a la información publicada por el sitio oficial de esta organización.

Otros factores reconocidos incluyen la obesidad, la cual predispone a un aumento en la incidencia de diversos cánceres, entre estos al CHC, siendo este tumor un 4.5% más frecuente en hombres con IMC mayor de 35 y 1.7% más frecuente en mujeres con IMC mayor de 35 comparados con sujetos con peso normal¹. La presencia de diabetes mellitus es un hallazgo frecuente, particularmente en las cirrosis consideradas criptogénicas que a su vez pueden ser secundarias a hígado graso no alcohólico, por lo que su papel

Tabla 1 Características epidemiológicas de diferentes series de casos reportados con carcinoma hepatocelular en México

Autor	N	Fechas	Asociación con hepatopatía	Factores de riesgo	Edad media	Relación. de sexo (masc:fem)
Cortés-Espinoza et al. ⁵	73	1965-90	55/73 (75%)	ND	65	2:1
Mondragón-Sánchez et al. ⁷	63	1985-1994	35/63 (55.5%)	OH 51%, resto ND	56	1:1
Ladrón de Guevara et al. ⁸	47	2004-2007	34/47 (72.3%)	VHC 44.7%, DM 14.9%, OH 12.8%, resto ND	60.4	1:2
Romero-Sierra et al. ⁹	71	2005-2010	78.8%	VHC 41%, OH 32.14%, VHB 7.14%, HGNA 3.5%, ND 16%	65	1:1.1
Chevreuil Benítez et al. ¹⁰	30	2009-2011	27/30 (90%)	VHC 53.3%, OH 13.3%, criptogénica 13.3%, mixta OH + VHC 3.3%, HAI 3.3, s. hierro 3.3%, CBP 3.3%, resto ND	63.8	1:1.2
Ramos-Martínez et al. ¹²	88	1963-78	81/88 (92%)	OH 50%, VHB 14%, OH + VHB 8.6%, hemocromatosis 1.2%, ND 24.6%	64.1	3:1

CBP: cirrosis biliar primaria; DM: diabetes mellitus; HAI: hepatitis autoinmune; HGNA: hígado graso no alcohólico; ND: No disponible, OH: alcohol; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; s. hierro: sobrecarga de hierro.

causal en el CHC no está claramente definido. Otros factores de riesgo descritos para el desarrollo de CHC incluyen toxicidad por hierro, exposición a aflatoxinas, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa 1 antitripsina, y otros trastornos metabólicos, de los cuales se desconoce su prevalencia en nuestro país.

Recomendaciones:

- La incidencia de CHC en México se ha incrementado en las últimas décadas (23/24=95.8%).
- En México la edad media de presentación del CHC se sitúa en la década de los sesenta y la relación fem:masc parece ser igual (22/24=91.6%).
- El CHC se asocia frecuentemente a hepatopatía subyacente (23/24=95.8%).
- La principal causa reportada en nuestro país es la infección crónica por el virus de la hepatitis C (22/24=91.6%).
- El CHC por infección crónica por el virus de la hepatitis B no parece ser una causa frecuente en nuestro país, mientras que la cirrosis por hígado graso no alcohólico puede emerger en un futuro cercano como una causa importante de CHC en México (23/24=95.8%).
- En México las enfermedades hereditarias metabólicas son muy poco frecuentemente causa de CHC (23/24=95.8%).
- Se desconoce la exposición a aflatoxinas en nuestra población (23/24=95.8%).

II. Vigilancia y diagnóstico

J. Aguirre García, M. Castillo Barradas, R. Contreras Omaña, L. Ladrón de Guevara, J.M. Remes-Troche, M.C. Zepeda-Florencio

Vigilancia

El tamizaje o escrutinio consiste en la aplicación de pruebas diagnósticas mínimamente invasivas que permitan detectar una enfermedad en estadios tempranos, que hagan posible ofrecer un tratamiento curativo y en consecuencia mayor supervivencia. En población de alto riesgo para CHC, se considera que las lesiones < 2 cm pueden ser potencialmente curadas. La vigilancia es la aplicación seriada de estas pruebas de tamizaje o escrutinio a dicho grupo de riesgo.

La vigilancia la realiza el médico tratante de pacientes con enfermedad hepática crónica (cirrosis), grupo identificado de alto riesgo para desarrollar CHC^{14,15}.

Para la vigilancia de CHC se requiere de un equipo multidisciplinario en donde intervienen médicos hepatólogos, radiólogos y patólogos con un entrenamiento específico en la detección y estudio de lesiones ocupante de espacio hepático.

El estudio de tamizaje más ampliamente utilizado es el ultrasonido transabdominal. Es un estudio, sencillo, relativamente económico y mínimamente invasivo con el que se obtiene una sensibilidad aproximada del 65-80% y una especificidad mayor del 90%. A pesar de ser operador-dependiente, es el estudio recomendado como estudio de tamizaje por las guías internacionales vigentes¹⁶⁻¹⁸ a falta de un biomarcador más efectivo^{19,20} y existen algoritmos de abordaje en caso de un estudio anormal. La adición de alfa-fetoproteína a esta estrategia presenta un beneficio mínimo e incrementa costos según un reciente metaanálisis realizado por Singal et al²¹. Se recomienda realizar el ultrasonido abdominal con una frecuencia semestral aunque se desconoce el intervalo ideal, pues se considera el hecho de que se requieren entre 4 a 12 meses para que una lesión

indetectable pueda ser identificada (2 cm) mediante este método y pueda ser tratada con intención curativa; por el contrario, realizarla en lapsos más cortos (trimestral) aumenta la frecuencia de hallazgos anormales, sin modificar la supervivencia de aquellos confirmados y tratados²².

Un hallazgo ultrasonográfico frecuente incluye un nódulo ecogénico rodeado de un halo hipocogénico y en caso de aplicación de doppler color puede observarse vascularidad intratumoral aberrante^{19,23,24}, aunque cabe destacarse que cualquier nódulo de reciente aparición o no identificado con anterioridad de ser objeto de evaluación. No se recomienda realizar AFP de manera rutinaria como prueba aislada de escrutinio y vigilancia ya que no es costo-efectiva^{19,25-27}.

La vigilancia está indicada en grupos de alto riesgo, específicamente pacientes con cirrosis hepática, de cualquier etiología, con reserva hepática respetada (estadios A y B de Child-Pugh) y adecuada capacidad funcional. Por el contrario, en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh C no se recomienda el escrutinio para CHC, excepto en los pacientes que se consideren para estar en lista de espera para trasplante hepático²⁸.

Diagnóstico

En el caso de identificar durante la vigilancia a grupos de riesgo un nódulo menor a un centímetro mediante ultrasonido abdominal, se recomienda realizar vigilancia acortada con ultrasonido cada 3-4 meses durante 18-24 meses. Si durante este periodo de seguimiento existe o se detecta un crecimiento en el comportamiento morfológico de la imagen, se recomienda realizar un estudio dinámico el cual puede ser mediante tomografía computarizada multifase o resonancia magnética nuclear^{16,29}.

Los estudios dinámicos deben incluir las siguientes fases para ser considerados técnicamente adecuados: fase simple (sin contraste), fase arterial hepática, fase venosa portal y fase tardía^{16,30}. Es muy importante estandarizar la técnica de estudio dinámico multifásico para evitar variaciones en la lectura del estudio y por ende fallos en la interpretación.

La elección entre la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética dependerá de la experiencia y la disponibilidad de cada centro hospitalario. La imagen típica de un CHC por estudio dinámico consiste en una lesión hipo/isodensa en fase simple, más fuerte en la fase arterial temprana y tiene un lavado venoso temprano¹⁶.

En población de alto riesgo, la presencia de una lesión típica de CHC en un estudio dinámico es suficiente para realizar el diagnóstico de CHC. Si la imagen es atípica se sugiere realizar otro estudio dinámico y si estos estudios no son concordantes se recomienda realizar biopsia hepática^{16,17,31}. En grupos de alto riesgo con nódulos considerados como lesiones típicas no se justifica la biopsia, asimismo, no hay indicación de biopsia si el paciente no es candidato a ningún tipo de tratamiento específico^{16,17}.

Si se observa una lesión en un paciente sin cirrosis para la cual no es posible realizar diagnóstico mediante imagen, se recomienda siempre llevar a cabo biopsia de la misma³¹. Se aconseja realizar la biopsia guiada mediante un método de imagen sea ultrasonidos o TAC con aguja fina (trucut). La biopsia siempre deberá ser revisada por un patólogo con entrenamiento y/o experiencia en lesiones

hepáticas. En casos en los cuales la biopsia hepática es de difícil interpretación se pueden utilizar estudios de histoquímica como la tinción del retículo e inmunohistoquímica con CD 34, glipican-3, proteína de choque de calor 70 y glutamina sintetasa. Desgraciadamente, la mayoría de estas no se encuentran disponibles para su uso rutinario, y su principal utilidad es para discriminar entre un nódulo de regeneración, un nódulo displásico y CHC^{31,32}.

Con relación a la determinación de niveles de alfa-fetoproteína, de acuerdo a recomendaciones de manejo vigentes^{16,17,22}, esta no tiene utilidad diagnóstica, aunque podría ser válida en la evaluación de la respuesta al tratamiento en caso de que dichos niveles estuviesen elevados inicialmente.

En cuanto a la estadificación, son 7 las propuestas existentes, entre las que se incluyen la clasificación americana (TNM) creada por el American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en inglés), la italiana CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), la japonesa JIS (Japanese Integrated System), la francesa GRETCH (Groupe d'Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire), la china CUPI (Chinese University Prognostic Index), la de Okuda y finalmente la de Barcelona (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer). Tradicionalmente, el pronóstico de un tumor va en relación directa con el tamaño y extensión de este, pero en el caso del CHC, la reserva funcional hepática también afecta el pronóstico y limita el tratamiento. Por ello, la clasificación ideal debe incluir variables relacionadas con el tumor, además de la clasificación funcional hepática y la capacidad funcional del individuo que presenta 2 enfermedades, tanto la cirrosis como el cáncer, y finalmente, la eficacia del tratamiento administrado. Las clasificaciones de Okuda, TNM CLIP y JIS no incluyen variables que evalúen el estado funcional del individuo, lo que limita su capacidad pronóstica. Tanto CUPI como GRETCH consideran datos indirectos de la reserva funcional hepática. De los esquemas antes mencionados, la única escala que incluye los puntos antes mencionados es la BCLC, publicada originalmente en 1999³³. Marrero et al.³⁴ compararon las 7 diferentes escalas existentes en una cohorte consecutiva de 239 individuos con CHC, encontrando que los principales predictores independientes de supervivencia incluyeron diámetro del tumor y presencia de trombosis de la vena porta, puntaje de la escala MELD (Model of End Stage Liver Diseases, por sus siglas en inglés), capacidad funcional del individuo, así como el tratamiento administrado. Entre las 7 escalas, la clasificación BCLC tuvo el mayor poder predictivo independiente de supervivencia al incluir en sus variables todos estos parámetros. Razón por la cual las guías norteamericana y europea de manejo así como este grupo recomiendan su utilización para estadificación^{16,17}. Aunque información reciente sugiere que el estadio B (intermedio) puede ser lo suficientemente heterogéneo como para merecer una subclasificación, esto queda por definirse en el futuro³⁵.

Recomendaciones:

- La vigilancia se recomienda a grupos de alto riesgo para desarrollar CHC en estadios A y B de Child-Pugh, y en estadio C solo si se encuentra en lista de espera o se considera candidato a trasplante hepático (22/24 = 91.6%).

- La vigilancia a grupos de riesgo debe ser realizada con ultrasonido abdominal y con una frecuencia semestral (23/24 = 95.8%).
- Toda lesión nueva o no identificada previamente en grupos de alto riesgo debe ser evaluada inicialmente con un estudio dinámico, sea este tomografía computarizada multifase o resonancia magnética nuclear (23/24 = 95.8%).
- Un estudio dinámico con una lesión característica > 1 cm en población de alto riesgo es suficiente para hacer el diagnóstico (23/24 = 95.8%).
- Un estudio dinámico con una lesión indeterminada en esta población obliga a realizar otro estudio dinámico o una biopsia hepática guiada (23/24 = 95.8%).
- Toda lesión de reciente aparición observada en un hígado sano, de la que no sea posible obtener un diagnóstico mediante imagen, necesita biopsia hepática (20/24 = 83.3%).

III. Tratamiento con intención curativa

F.J. Bosques Padilla, M. Guerrero Hernández, R.J. Mondragón Sánchez, J.F. Rivera Ramos, J.F. Sánchez Ávila, M. Vilatobá Chapa

Son 3 los abordajes terapéuticos con intención curativa disponibles: de acuerdo con la clasificación de la BCLC resección hepática, trasplante hepático y ablación local. En términos generales, la resección hepática es el tratamiento de elección en individuos con CHC en hígado sano y una excelente alternativa en individuos con cirrosis bajo criterios estrictos que se comentarán a continuación. En presencia de cirrosis y bajo criterios de Milán³⁶ el trasplante hepático es el tratamiento de elección ya que trata no solo el tumor, también la enfermedad hepática de base. La gran desventaja, particularmente en nuestro país, es la disponibilidad de esta estrategia. Finalmente, en caso de contraindicación para trasplante hepático y criterios quirúrgicos aparte, la alternativa con intención curativa incluye las terapias locorregionales, de las cuales, la ablación por radiofrecuencia (ARF) logra los mejores resultados en cuanto a control del tumor y supervivencia. A continuación se detalla cada una de las estrategias.

Tratamiento quirúrgico

Resección

Hígado sano. Los pacientes con CHC que surge en un hígado sano deben ser considerados para resección quirúrgica siempre y cuando se excluya enfermedad extrahepática mediante TAC toracoabdominal y gammagrafía ósea y se considere un volumen hepático remanente (VHR), documentado mediante volumetría asistida por tomografía^{37,38}. En caso de que el VHR estimado sea < 30%, se recomienda considerar la embolización portal con la finalidad de incrementar el VHR (fig. 1)³⁹⁻⁴¹. Algunos autores consideran como VHR adecuados valores del 20%, no obstante, siempre debe considerarse que este método puede sobreestimar el volumen hepático real, además de la presencia de otros factores de riesgo agregados y asociados a falla hepática posresección, que deberán ser tomados en cuenta de manera individualizada, siempre en centros con experiencia en cirugía hepática (tabla 2)^{39,42}.

Adicionalmente, es poco común que el CHC se presente en un hígado sin patología subyacente, de ahí la importancia de evaluar la presencia de fibrosis, esteatosis o esteatohepatitis en el sujeto en el que se planea una resección. En caso de duda es conveniente efectuar una biopsia del tejido hepático no neoplásico previo al procedimiento⁴³. Por otro lado hay que individualizar a cada paciente en presencia de comorbilidades, así como ser cauteloso en la evaluación de la técnica quirúrgica, identificando los casos de «alta complejidad» desde el punto de vista quirúrgico, lo que puede traducirse en un periodo de isquemia hepática prolongada (maniobra de Pringle) o sangrado transoperatorio abundante, que incluyen 2 factores predictivos transoperatorios importantes para desarrollo de falla hepática postoperatoria^{44,45}.

La embolización portal puede hacerse percutáneamente o durante una laparotomía; se realiza al ligar la rama portal deseada mediante guía fluoroscópica^{46,47}. El objetivo es favorecer la hipertrofia del tejido hepático que será el remanente al excluir la sección embolizada que pretende resecarse. En un tiempo aproximado de 6 a 8 sem tras la embolización, se realizará una nueva TAC trifásica con nueva medición de volumen para el cálculo del nuevo VHR. De no conseguirse el mínimo deseado, no será buen candidato a una resección hepática⁴⁶⁻⁴⁸.

Hígado cirrótico. El individuo con CHC que es candidato a resección hepática es aquel con una lesión localizada, cirrosis hepática con estadio de Child-Pugh A sin evidencia de hipertensión portal, con niveles normales de bilirrubina y con VHR > 50%^{33,44,45}. Desgraciadamente, es la minoría de casos los que se diagnostican en esta fase, y además se requiere que la cirugía sea realizada en centros especializados en cirugía hepática. Se recomienda si es posible realizar una resección anatómica, lo que ha demostrado mayor supervivencia y menor recurrencia^{49,50}. En caso de considerarse una resección amplia (> 50%) lo ideal es realizar, además de lo comentado previamente, un estudio dinámico como la prueba de retención de verde de indiocianina^{51,52} (fig. 2) la cual desgraciadamente no se encuentra disponible en nuestro medio. Por ello, la decisión quirúrgica y la extensión de esta depende de los parámetros mencionados previamente y debe hacerse en centros con experiencia en el manejo de cirugía hepática^{33,53,54}, ya que los estándares actuales de los centros que realizan resección de tumores en pacientes cirróticos incluyen mortalidad < 3%, transfusiones < 10% y supervivencia de por lo menos el 50% a 5 años^{55,56}. Según diferentes metaanálisis, la supervivencia a 5 años en estos pacientes supera el 50%, aunque puede alcanzar el 80% en pacientes superseleccionados (enfermedad hepática bien compensada con lesiones < 2 cm)⁵⁷. Desgraciadamente, la recurrencia sea real o tumor de novo, es frecuente y fluctúa entre 60-100% a 5 años, ya que debemos recordar que el principal factor de riesgo, que es la cirrosis, permanece y progresa⁴⁴. No encontramos estadísticas nacionales publicadas en extenso sobre la experiencia en resección hepática por CHC en cirrosis en pacientes mexicanos.

Trasplante hepático

Como se comentó con anterioridad, el trasplante hepático es un excelente alternativa, por desgracia escasamente disponible en nuestro país por lo que la experiencia es limitada

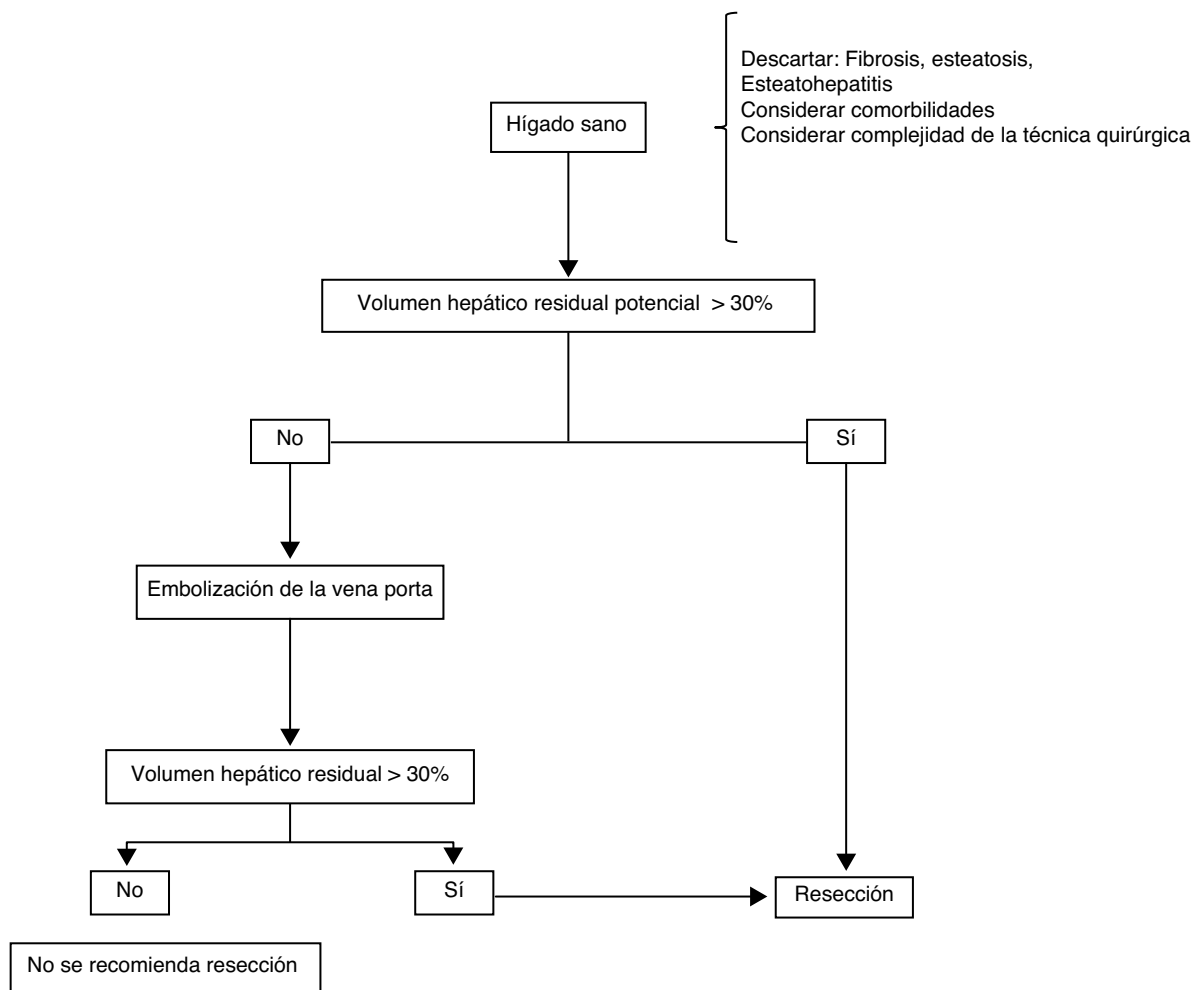


Figura 1 Algoritmo de resección hepática en paciente con carcinoma hepatocelular e hígado sano.

Tabla 2 Factores de riesgo para falla hepática posresección

- Mayor de 70 años
- Cirrosis
- Hepatitis
- Sangrado transoperatorio
- Isquemia
- Colestasis obstructiva
- Quimioterapia
- Esteatosis

Adaptada de Clavien et al.⁴².

y las recomendaciones se basan en consensos internacionales. En términos generales, se consideran como candidatos a trasplante hepático los pacientes con cirrosis hepática avanzada, que reúnan criterios de Milán o de la UCSF⁵⁸⁻⁶⁰. La estadificación debe realizarse mediante TAC toracoabdominal y gammagrafía ósea.

Criterios de Milán³⁶:

- Una lesión < 5 cm.
- Tres lesiones, ninguna de ellas > 3 cm.

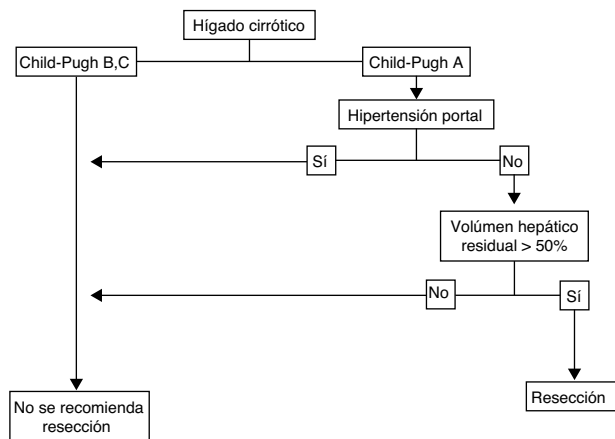


Figura 2 Algoritmo de resección hepática en paciente con carcinoma hepatocelular e hígado cirrótico.

Criterios de la UCSF⁵⁹:

- Una lesión < 6.5 cm.
- Dos a 3 lesiones, ninguna > 4.5 cm con diámetro total < 8 cm.

La asignación de órganos en las listas de espera se realiza de acuerdo a la gravedad de los pacientes, dándole prioridad a aquellos que tienen mayor probabilidad de morir, para lo que se usa la clasificación MELD, ya que los pacientes con CHC pueden presentar enfermedad estable, el puntaje de MELD no refleja su gravedad y el riesgo de mortalidad por progresión del tumor, por lo que se definen los puntos de la siguientes forma⁶¹:

- CHC > 2 cm: 22 puntos de MELD al momento de enlistar (se agregan puntos cada 3 meses en lista, con incremento del 10% de riesgo de mortalidad).
- CHC < 2 cm: no se otorgan puntos adicionales.

En los pacientes con CHC que se estima esperarán más de 6 meses en la lista de espera, la utilización de terapias locorregionales (ARF o quimioembolización transarterial) son una buena opción como «tratamiento puente» si la función hepática lo permite (Child-Pugh A o B)^{17,60,62}. La disminución de la estadificación se permite siempre y cuando se cumpla con el objetivo de disminución del tamaño tumoral, quedando dentro de los criterios de Milán o de la UCSF⁶³⁻⁶⁵. En los pacientes con resección hepática previa y recurrencia posterior se puede considerar la realización de trasplante hepático como «terapia de salvamento»⁶⁶.

El trasplante hepático de donador vivo entre 2 adultos puede ser una buena opción en el caso de CHC. Se deben de seguir exactamente las mismas guías que para donador cadáver y el donador debe de conocer claramente los riesgos y posibles complicaciones^{60,67}.

Si bien es difícil comparar resección hepática vs. trasplante hepático, se ha determinado que los pacientes que logran ser sometidos a trasplante presentan una mayor supervivencia a 5 años (70%) y menor frecuencia de recurrencia de la enfermedad (20%), con los criterios de selección mencionados con anterioridad⁶⁸⁻⁷⁰.

Tratamiento locorregional

Terapias ablativas

Las terapias ablativas son consideradas estrategias curativas en aquellos sujetos cirróticos con CHC en etapas tempranas (Child-Pugh A-B, con nódulo único ≤ 3 cm o 3 nódulos ≤ 3 cm) en los que el tratamiento quirúrgico, sea resección o trasplante hepático, está contraindicado¹⁷.

Estas terapias se basan en la inyección de sustancias en el tumor (ácido acético, etanol), o en cambios de la temperatura (ARF, láser, crioterapia) que conducen a la necrosis/destrucción tumoral^{71,72}.

Las 2 estrategias más frecuentemente empleadas son la inyección con etanol (PEI) y la ARF, en tanto que el resto de las técnicas como microondas, crioablación o electroporación irreversible, se encuentran bajo evaluación. En la mayoría de los casos, la ruta empleada es la percutánea, sin embargo, en algunas situaciones específicas se puede efectuar mediante laparoscopia.

Con la PEI se puede obtener necrosis completa en el 90% de los tumores < 2 cm de diámetro, sin embargo, los resultados disminuyen de manera considerable cuando se trata de lesiones mayores^{71,73}. La principal limitación de la PEI es

la alta tasa de recurrencia local, la cual alcanza el 43% en lesiones > 3 cm⁷⁴.

En el tratamiento de este grupo de enfermos, la ARF ha sido evaluada de forma más amplia que la PEI. Se considera que la energía generada que produce necrosis coagulativa del tumor también podría eliminar pequeñas lesiones satélites no detectadas, logrando mejor control del tumor con un número menor de sesiones. A favor de lo anterior existen múltiples estudios en los que se ha comparado la eficacia y seguridad de ambas técnicas, los cuales han mostrado consistentemente un mejor control local de la enfermedad con ARF vs. PEI (tasas de recurrencia local a 2 años del 2-18% vs. 11-45%)⁷⁵⁻⁷⁷. Además en 3 metaanálisis independientes en los que se incluyen todos los estudios aleatorizados, se ha confirmado que la ARF ofrece un beneficio en la supervivencia al compararla contra PEI en tumores > 2 cm⁷⁸⁻⁸⁰. Los mejores resultados con ARF se obtienen en los sujetos cirróticos, Child-Pugh A, con tumores únicos pequeños (comúnmente < 2 cm) con una tasa de supervivencia a 5 años del 40-70%^{81,82}.

En algunos estudios se ha observado una mayor tasa de complicaciones mayores con ARF (4%; IC 95%: 1.8-6.4%) al compararla vs. PEI (2.7%; IC 95%: 0.4-5.1%)⁸⁰. Sin embargo, de manera global se considera que ambas son seguras, sin diferencia significativa en los eventos adversos mayores⁸³.

De lo anterior se puede concluir que la ARF es la mejor alternativa para el tratamiento ablativo, sin embargo, presenta las siguientes limitaciones: no puede emplearse en algunos tumores cercanos a otros órganos (colon, vesícula biliar, etc.) o a un vaso sanguíneo grande, tanto por la posibilidad de causar daño por el calor, así como por la posibilidad de no lograr ablación completa. Adicionalmente, aproximadamente del 10-15% de los tumores difíciles de tratar por ARF pueden ser tratados con PEI⁸⁴.

Recomendaciones:

- En casos de resección hepática por CHC en presencia de hígado sano, es indispensable el estudio minucioso para la estadificación de la neoplasia y el VHR con tomografía abdominal. (23/24 = 95.8%).
- Dado que el CHC se asocia frecuentemente a hepatopatía subyacente, en caso de resección es recomendable documentar alteración hepática subyacente con biopsia hepática, y en el caso de que esta no haya sido documentada con anterioridad (22/24 = 91.6%).
- En situaciones de CHC en paciente cirrótico, la resección hepática es una opción pero solo se aconseja en pacientes bien seleccionados con buen estadio funcional (23/24 = 95.8%).
- En pacientes bien seleccionados, el trasplante hepático es una excelente opción con la ventaja de restaurar la función hepática y remover la neoplasia, tomando como base los criterios validados de Milán y de la USFC (23/24 = 95.8%).
- Como otras opciones para la destrucción tumoral disponibles en nuestro medio se encuentran la inyección por alcohol y la ablación por radiofrecuencia, que ofrecen buena respuesta terapéutica en pacientes bien seleccionados y en centros con suficiente experiencia (23/24 = 95.8%).

III. Tratamiento no curativo

L.E. Cisneros Garza, G. Elizondo Rojas, F.D. Huitzil Meléndez, O. Quiroz Castro, T. Rizo Robles, M. Serna Camacho

El objetivo del tratamiento de los pacientes con CHC en etapas avanzadas es el aumento en la supervivencia (estadios B y C) y/o la paliación de síntomas relacionados (estadio D). El grupo de pacientes susceptibles de recibir tratamiento no curativo incluyen las categorías B (intermedio), C (avanzado) y D (terminal) de la clasificación BCLC. Como se comentó con anterioridad, los diferentes estadios se definen de acuerdo a características del tumor, de la reserva hepática determinada mediante la clasificación de Child-Pugh y la clasificación funcional de acuerdo al ECOG (tabla 3).

Para los pacientes en categoría B se recomienda que el paciente sea evaluado de manera multidisciplinaria para determinar si es candidato a recibir tratamiento con quimioembolización transarterial hepática^{16,17}.

En estadios tempranos, el CHC no es muy vascularizado y su aporte sanguíneo proviene de la vena porta. Una vez que el tumor crece, el aporte sanguíneo se arterializa, por lo que la obstrucción de la arteria hepática en esta fase de la enfermedad es un procedimiento terapéutico efectivo para el tratamiento del CHC. La obstrucción arterial aguda induce necrosis isquémica del tumor. Esta obstrucción de la arteria hepática la realiza un radiólogo intervencionista y se lleva a cabo mediante un procedimiento angiográfico llamado embolización arterial. Cuando este procedimiento se combina con la inyección de agentes quimioterapéuticos a través de la misma arteria hepática, generalmente mezclados con lipiodol, el procedimiento se conoce como quimioembolización transarterial. La embolización puede llevarse a cabo con una serie de agentes sólidos, de estos las partículas de alcohol polivinílico son las más utilizadas, y como agente quimioterapéutico, la mezcla de doxorubicina con lipiodol⁸⁵.

Se consideran candidatos a este procedimiento los pacientes con las siguientes características:

- En términos de funcionalidad hepática, son elegibles pacientes con categoría A de la clasificación de Child-Pugh.
- En términos de extensión tumoral, son elegibles pacientes que escapan a la posibilidad de tratamiento curativo, esto es lesión única > 5 cm o enfermedad multinodular (más de 3 nódulos > 3 cm), sin datos de enfermedad

avanzada, esto es sin invasión portal o enfermedad metastásica extrahepática.

- En términos de estado de desempeño físico, son elegibles pacientes con ECOG 0, lo que implica ninguna limitación física.

La quimioembolización se recomienda como la primera línea de tratamiento no curativo en pacientes con lesiones multifocales > 5 cm que no presenten invasión vascular o diseminación extrahepática y cuenten con buena reserva hepática. Dado que la quimioembolización ha demostrado en este grupo de pacientes un beneficio en la supervivencia global, se recomienda que todos los centros que tratan a pacientes con CHC estén equipados con los recursos humanos y tecnológicos para realizar este procedimiento⁸⁶. No hay consenso aún en lo relativo al número de sesiones a realizar en un paciente y a la frecuencia de las mismas; esta información requiere mayor investigación⁸⁷. Por último, existen diferentes técnicas en desarrollo, como la radioembolización^{88,89} y la quimioembolización con partículas sólidas liberadoras de fármaco^{90,91} que se encuentran en evaluación y en este momento no existe evidencia suficiente para emitir una recomendación.

Para pacientes en categoría C, se recomienda que el individuo sea evaluado de manera multidisciplinaria para determinar si es elegible para recibir tratamiento con un blanco molecular específico, el inhibidor multicinasas sorafenib. El sorafenib es considerado actualmente como la primera línea de tratamiento en pacientes con CHC avanzado y la única terapia sistémica que ha sido aprobada para su uso en esta enfermedad^{16,17}, al demostrar que prolonga la supervivencia en estados avanzados, cuando fue comparada con placebo (7.9 vs. 10.9 meses; $p < 0.001$)⁹². Existe evidencia de alteración en ciertas vías de señalización en estas células tumorales, entre ellas se encuentra la Raf/MEK/ERK y VEGF⁹³. De igual manera, el sorafenib es un inhibidor multicinasas con actividad contra receptores Raf-1, B-Raf, VEGFR2 (vascular endotelial growth factor receptor, por sus siglas en inglés), PDGFR (platelet derived growth factor receptor, por sus siglas en inglés), c-Kit entre otros receptores tirosinasa y serin-treoninasa, que actúa como antiproliferativo y antiangiogénico. Su efecto significativo sobre la supervivencia global y el tiempo de progresión tumoral fueron documentados en un estudio fase II⁹⁴ y en el estudio pivote fase III, el estudio SHARP, publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2008⁹².

Los pacientes candidatos a recibir terapia sistémica con sorafenib tienen las siguientes características^{16,17}:

- En términos de funcionalidad hepática, son elegibles pacientes con categoría A de la clasificación de Child-Pugh.
- En términos de extensión tumoral, son elegibles pacientes con datos de enfermedad avanzada, esto incluye invasión portal y/o enfermedad extrahepática.
- En términos de estado de desempeño físico, son elegibles pacientes con ECOG 0-2

Los pacientes que no tienen acceso a tratamiento con sorafenib podían ser evaluados en casos específicos para determinar su elegibilidad para tratamiento con

Tabla 3 Clasificación funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Grado	Descripción
0	Asintomático, funcional e independiente
1	Sintomático, restringido en actividad física extenuante, pero ambulatorio y con capacidad laboral
2	En cama o silla < 50% de horas de vigilia
3	En cama > 50% de horas de vigilia
4	Postrado el 100% del tiempo
5	Muerto

Adaptada de Oken et al.¹⁰¹.

quimioterapia o protocolos de investigación clínica con moléculas bajo evaluación, ya que existen diferentes blancos moleculares específicos en desarrollo que se encuentran en evaluación, aunque en este momento no hay evidencia suficiente para recomendarlas⁹⁵⁻⁹⁸.

El CHC ha demostrado ser quimiorresistente a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos; en términos generales, la respuesta antitumoral es baja (0-18%) y sin evidencia de mejoría en la supervivencia, tanto cuando han sido utilizados de manera aislada como en combinación. El compromiso de la función hepática ocasionado por la cirrosis puede alterar el metabolismo de estos agentes e incrementar su toxicidad, por lo que su uso no está recomendado de manera rutinaria o fuera de protocolos de investigación^{99,100}.

Finalmente, para los pacientes en categoría D definida como estadio terminal, con expectativa de vida que ronda los 3 meses y se caracteriza por desempeño físico grado 3-4 de acuerdo a la clasificación ECOG, y/o estadio C de Child-Pugh, se recomienda manejo multidisciplinario enfocado a mejorar la calidad de vida, manejo paliativo sintomático, incluyendo tratamiento del dolor, nutrición y manejo psicológico^{16,17}.

Recomendaciones:

- El CHC en estadio no curativo debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario de expertos en el área (23/24 = 95.8%).
- Los objetivos del tratamiento en estadios B (intermedio) y C (avanzado) incluyen prolongar la supervivencia y el tiempo de progresión de la enfermedad (23/24 = 95.8%).
- El estadio B (intermedio) se caracteriza por quedar fuera de tratamiento curativo pero sin evidencia de invasión vascular o extrahepática, presenta buena reserva hepática y grado de desempeño físico y el tratamiento de elección es la quimioembolización transarterial (21/24 = 87.5%).
- El estadio C (avanzado) se define por quedar fuera de criterios de curación, presentar invasión vascular y/o enfermedad extrahepática, pero con reserva hepática respetada así como el grado de desempeño físico, y el tratamiento de elección es la terapia sistémica con sorafenib (22/24 = 91.6%).

Financiamiento

Se recibió apoyo por parte de Bayer healthcare para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los siguiente participantes declararon conflictos de intereses: J.F. Sánchez Ávila: Merck, Gilead; J.M. Remes-Troche: BMS, Astra-Zeneca, Takeda, Janssen; L. Ladrón de Guevara: Bayer, MSD; R. Contreras Omaña: Bayer, MSD; R. Malé Velázquez: MSD; M.S. González-Huezo: Roche, Bayer.

Anexo 1. Colaboradores

Aguirre García J. Hospital MIG, México, DF.
 Bosques Padilla FJ. Facultad de Medicina y Hospital Universitario J. E. González UANL, Monterrey N.L.

Castillo Barradas M. Centro Médico Nacional «La Raza» Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.
 Contreras Omaña R. Hospital General de Zona No. 1 Instituto Mexicano del Seguro Social, Pachuca, Hidalgo.
 Cisneros Garza LE. UMAE # 25 Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey. N.L. y Hospital San José TEC de Monterrey, Monterrey.N.L.
 Elizondo Rojas G. Hospital Universitario, Monterrey, N.L.
 González-Huezo MS. Centro Médico Issemym Metepec, Edo. Mex.
 Guerrero Hernández M. Depto. De Radiología, INCMYNSZ, México D.F.
 Hernández Hernández C. Hospital Regional Presidente Juárez, Oaxaca Oax.
 Huitzil Meléndez FD. Departamento de Oncología, INCMYNSZ, México D.F.
 Ladrón de Guevara L. Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE México, D.F.
 Malé Velázquez M. Hospital del Carmen Guadalajara, Jal.
 Méndez-Sánchez N. Fundación Clínica Médica Sur México D.F.
 Mondragón Sánchez RJ. Jefe de Servicio de Trasplantes, Centro Médico Issemym, Metepec Edo. Mex
 Moreno Alcántar R. Centro Médico Nacional SXXI Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F.
 Quiroz Castro O. Hospital Ángeles del Pedregal, México D.F.
 Ramos Gómez M. Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» ISSSTE, México
 Remes-Troche JM. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas Universidad Veracruzana, Veracruz
 Rivera Ramos JF. Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México.
 Rizo Robles T. Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.
 Sánchez Ávila JF. Depto. De Gastroenterología, INCMYNSZ. D.F.
 Serna Camacho M. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, México
 Vilatobá Chapa M. Jefe del Depto. De Trasplantes INCMYNSZ, México D.F.
 Zepeda-Florencio MC. Centro Médico Issemym, Metepec, Edo. Mex.

Bibliografía

1. Nordenstedt H, White D, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 3:s206-14.
2. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, surveillance and diagnosis. *Semin Liv Dis.* 2010;30:3-16.
3. El-Serag HB, Lau M, Eschbach K, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Hispanics in the United States. *Arch Intern Med.* 2007;167:1983-9.
4. Alterkruse SF, McGlynn KA, Reichman M. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;27:1485-91.
5. Cortés-Espinosa T, Mondragón-Sánchez R, Hurtado-Andrade H, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in Mexico: 25 year necropsy review. *HepatoGastroenterology.* 1997;44:1401-3.

6. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, et al. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol.* 2008;7:226–9.
7. Mondragón-Sánchez R, Ochoa Carrillo FJ, Ruiz Molina JM, et al. Carcinoma hepatocelular. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997;62:34–40.
8. Ladrón de Guevara L, Rojas-Macuil P, Sánchez-Chávez X, et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiological profile from a cohort of federal employees in Mexico. *Ann Hepatol.* 2009;8:212–9.
9. Romero Sierra G, Roesch Dietlen F, Remes Troche JM, et al. Comportamiento epidemiológico y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular en Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76 Suppl 2:70.
10. Chevreuil Benítez A, Pineda Rodríguez P, Zepeda MC, et al. Caracterización, estadificación y tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma, experiencia de 22 meses en el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM). *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76 Suppl 2:111 [abstract].
11. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez J, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol.* 2004;3:3033.
12. Ramos-Martínez E, González-Quezada A, Castillo-Foncerrada G, et al. Carcinoma primario del hígado, estudio anatomoclínico de 109 casos. *Rev Invest Clin.* 1982;34:133–43.
13. Di Bisceglie A, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008;359:2429–41.
14. El-Serag HB, Davila JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4:5–10.
15. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, et al. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology.* 2010;52:132–41.
16. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011;53:1020–2.
17. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908–43.
18. Masao Omata, Laurentius A, Lesmana, Ryosuke Tateishi, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2010;4:439–74.
19. Marrero JA. Screening test for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005;9:235–51.
20. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2006;26:385–90.
21. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Metaanalysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37–47.
22. Suzanne van Meer, Robert A, de Man, Peter D, Siersema. Karel J van Erpecum Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: Evidence and controversies. *World J Gastroenterol.* 2013;19:6744–56.
23. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999;13:623–35.
24. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al., for the 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;53:291–7.
25. Ruelas-Villavicencio AL, Vargas-Vorácková F. In whom, how and how often is surveillance for hepatocellular carcinoma cost-effective? *Ann Hepatol.* 2004;3:152–9.
26. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.* 2001;34:570–5.
27. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, 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;43:434–41.
28. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al., Italian Liver Cancer group. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: Is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2448–57.
29. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;47:97–104.
30. Sangiovanni A, Manini MA, Lavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut.* 2010;59:638–44.
31. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology.* 2009;49:658–64.
32. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;45:725.
33. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329–38.
34. Jorge Marrero, Robert Fontana, Ashley Barrat, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American Cohort. *Hepatology.* 2005;41:707–16.
35. Luigi Bolondi, Andrew Burroughs, Jean-Francois Dufour, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* 2012;32:348–59.
36. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693–9.
37. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much. *Am J Surg.* 2005;190:87–97.
38. Gebhard Wagener Assessment of hepatic function, operative candidacy and medical management after liver resection in the patient with underlying liver disease. *Semin Liver Dis.* 2013;33:204–12.
39. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Toward zero hospital deaths. *Ann Surg.* 1999;229:322–30.
40. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization form major liver resection: A meta-analysis. *Ann Surg.* 2008;247:49–57.
41. Okabe H, Beppu T, Ishiko T, et al. Preoperative portal vein embolization (PVE) form patients with hepatocellular carcinoma can improve resectability and may improve disease-free survival. *J Surg Oncol.* 2011;104:641–6.
42. Clavien PA, Petrowsky H, De Liveira M, et al. Strategies for Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *N Engl J Med.* 2007 336;15:1545–59.
43. Kooby Da Fong Y, Suriawinata A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:1034–44.
44. Tiffany Cho Lam Wong. Chung Mau Lo. Resection strategies for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2013;33:273–81.
45. Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F, et al. Current concepts in hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2012;8:6398–408.
46. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: Evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:779–90.

47. Lida H, Aihara T, Ikuta S, et al. Comparison of percutaneous transhepatic portal vein embolization and unilateral portal vein ligation. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2371–6.
48. Ward TJ, Madoff DC, Weintraub JL. Interventional radiology in the multidisciplinary management of liver lesions: Pre- and postoperative roles. *Semin Liver Dis.* 2013;33:213–25.
49. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, et al. Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1356–65.
50. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic versus non anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3697–705.
51. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: Decision tree incorporating indocyanine Green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:16–22.
52. Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: Is liver resection always contraindicated? *World J Gastroenterol.* 2011;14:5083–8.
53. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:181–200.
54. Yamazaki S, Takayama T. Makuuchi criteria for resection on the cirrhotic liver. *World J Gastro.* 2008;14:685–92.
55. Makuuchi M, Sano K. Surgical treatment of HCC: Update topics. *Updates Surg.* 2011;63:67–8.
56. Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, et al. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: A 20 years experience. *Ann Surg.* 2011;253:745–58.
57. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection for hepatocellular carcinoma \leq 2 cm: Results from two western centers. *Hepatology.* 2013;57:1426–35.
58. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 2:S44–57.
59. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant.* 2007;7:2587–96.
60. Pierre-Alain Clavien, Mickael Lesurtel, Patrick MM, Bossuyt, Gregory J, Gores, Bernard Langer, Arnaud Perrier, on behalf of the OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13:e11–22.
61. Sala M, Varela M, Bruix J. Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. *Liver Transpl.* 2004;10:S4–9.
62. Ashoori N, Bamberg F, Paprottka P, et al. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation. *Digestion.* 2012;86:338–48.
63. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48:819–27.
64. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg.* 2002;235:533–9.
65. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Beyond the Milan criteria. *Am J Transpl.* 2008;8:1982–9.
66. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2003;238:885–92.
67. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2007;94:78–86.
68. Island ER, Pomposelli J, Gordon FD, Lewis WD, Jenkins RL. Twenty-year experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2005;140:353–8.
69. Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, et al. Single HCC in cirrhotic patients: Liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1194–202.
70. Baccarani U, Isola M, Adani GL, et al. Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2008;21:247–54.
71. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;52:762–73.
72. Michel Beaugrand, Giselè N'kontchou, Olivier Seror, Nathalie Ganne, and Jean-Claude Trinchet Local/Regional and Systemic Treatments of Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:201–11.
73. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 1995;197:101–8.
74. Khan KN, Yatsuhashi K, Yamasaki M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol.* 2000;32:770–8.
75. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2005;129:122–30.
76. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 2003;228:235–40.
77. Ambrogio Orlando, Gioacchino Leandro, Mirko Olivo, et al. Radiofrequency Thermal Ablation vs. Percutaneous Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:514–24.
78. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology.* 2009;49:453–9.
79. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, et al. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation vs ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:31.
80. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2010;52:380–8.
81. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology.* 2004;127:S159–66.
82. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Long term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology.* 2005;234:961–6.
83. Rodriguez de Lope C, Tremosini S, Forner A, et al. Management of HCC. *J Hepatol.* 2012;56:S75–87.
84. Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma: Alive or dead. *J Hepatol.* 2005;43:377–80.
85. Douglas E Ramsey, Lily Y Kernagis, Michael C. Soulenand Jean-Francois Geschwind. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002, 13:s211-s221.
86. Josep M. Llovet and Jordi Bruix Systematic Review of Randomized Trials for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Improves Survival. *Hepatology.* 2003;37:429–42.

87. Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed on demand. *J Hepatol.* 2012;57:1258–67.
88. Memon K, Kulik L, Lewandoesky RJ, et al. Radioembolization for Hepatocellular carcinoma with portal Vein Thrombosis: Impact of Liver function on Systemic Treatment Options at disease Progression. *J Hepatol.* 2012, doi, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep2012.09.003>.
89. Bruno Sangro, Mercedes Iñarrairaegui. Jose Bilbao Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:464–73.
90. Burrel M, Reig M, Forner, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using Drug Eluting Beads, implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012;56:1330–5.
91. Prajapati HJ, Dhanasekaran R, El-Rayes BF, et al. Safety and efficacy of oxorubicin drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2013:24.
92. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al., SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90.
93. Hwang YH, Choi JY, Kim S, et al. Over-expression of c-raf-1 proto-oncogene in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2004;29:113–21.
94. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4293–300.
95. Villanueva A, Minguez B, Forner A, et al. Hepatocellular carcinoma: Novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med.* 2010;61:317–28.
96. Huynh H. Molecularly targeted therapy in hepatocellular carcinoma. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:550–60.
97. Roniel Cabrera Systemic targeted therapy beyond sorafenib. *Clinical Liver Disease.* 2012;1:212–6.
98. Finn RS. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2013;33 Suppl 1: s11–9.
99. Lopez P, Villanueva A, Llovet JM. Up-dated systematic review of randomized controlled trials in hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1535–47.
100. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha - 2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Nat Cancer Inst.* 2005;97:1532–8.
101. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649–55.