



Artículos de Revisión

Hepatocarcinoma: Estado del arte

Hepatocellular carcinoma: State of the art

Javier Díaz-Ferrer^{1,2,3}, Estefanía Liza-Baca¹

Introducción

El hepatocarcinoma (HCC) es la neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el 2030 habrán más de 1 millón de muertes relacionadas a cáncer de hígado⁽¹⁾. La presencia de distintos factores de riesgo hace que el HCC tenga una distribución geográfica y demográfica variable. Aunque el principal factor de riesgo para HCC sea la cirrosis hepática, es importante la causa de ésta, la cual no es igual en todas las regiones del globo. Adicionalmente, el poder oncogénico del virus de la hepatitis B, sin importar el grado de fibrosis hepática, eleva la prevalencia en ciertas áreas geográficas^(2,3).

Epidemiología

Asia y África tienen la más alta prevalencia de HCC, siendo su principal factor de riesgo la hepatitis B crónica y hepatitis C crónica. América y Europa occidental, tuvieron un incremento en la prevalencia de HCC décadas pasadas debido a hepatitis C crónica, actualmente, es probable que su principal factor de riesgo sea la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD)^(2,3). Se estima que haya un incremento en la prevalencia de HCC en Estados Unidos con cifras que ascienden a 22 millones de casos, pero por incremento de la prevalencia de obesidad y MAFLD⁽⁴⁾.

En el 2018, la incidencia global llegó al 4.7%, que representa a 841,000 nuevos casos a nivel mundial. La incidencia es heterogénea, probablemente por la variación en la prevalencia de hepatitis virales y factores ambientales. El 80% de los casos nuevos ocurrieron en África y Asia, quienes tienen una alta prevalencia de hepatitis B crónica. Tailandia, Indonesia, Jamaica, Haití, Nueva Zelanda y Alaska tienen una

incidencia intermedia. Japón, América, la mayoría de Europa y Australia, son regiones de baja incidencia, donde hepatitis C crónica es el principal factor de riesgo⁽⁵⁾. La incidencia en Estados Unidos se ha triplicado en los últimos 40 años debido a hepatitis C crónica, mientras que en Japón ha disminuido considerablemente por su reducción significativa en hepatitis C crónica; en China ocurre lo mismo por el control de la hepatitis B crónica a través de la vacunación⁽⁶⁾.

La frecuencia entre hombres y mujeres está bien establecida, el HCC ocurre en 2-3 veces más en hombres y eso se replica en todo el mundo⁽³⁾.

La mortalidad por HCC es alta, ocupando en cuarto lugar en mortalidad global relacionada a cáncer, la cual llegó a ser del 8.2%, que corresponde a 782,000 personas, en el 2018⁽⁶⁾. En Perú, en los últimos 10 años, ha habido discretas variaciones en la tasa de mortalidad por HCC, disminuyendo del 1.1 al 0.7 por 100,000 habitantes⁽⁷⁾.

Vigilancia

La vigilancia está recomendada en pacientes cuyo riesgo anual para desarrollar HCC excede al 1.5-2%. Cerca del 90% de los HCC se desarrollan en pacientes con factores de riesgo, siendo la cirrosis hepática el más importante, independientemente de la causa, con una prevalencia estimada del 85-95% dentro este grupo y una incidencia del 2-4% al año^(8,9). Actualmente se considera a la presencia de fibrosis hepática avanzada (F3) como factor de riesgo, por lo que las recomendaciones de vigilancia también comprenden a este grupo de pacientes⁽⁹⁾.

La Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado

¹Departamento del Aparato Digestivo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú. ²Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. ³Clínica Internacional - San Borja. Lima, Perú.
JDF: ORCID-0001-9748-5005. ELB: ORCID-0000-0002-8059-5301

(EASL) y la Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) recomiendan la vigilancia en pacientes con cirrosis hepática⁽⁸⁻¹⁰⁾. La EASL y la APASL recomienda vigilancia en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh A y B, y en Child-Pugh C solo si están en lista de espera para trasplante hepático^(9,10), adicionalmente la APASL considera que si el paciente tiene comorbilidades que impedirían dar un tratamiento curativo, no es necesaria la vigilancia⁽¹⁰⁾.

En los pacientes con hepatitis B crónica sin cirrosis hepática, la EASL recomienda la vigilancia para hepatitis B crónica en grupos de riesgo intermedio y alto determinado por PAGE-B score⁽⁹⁾; la AASLD hace la recomendación para realizar vigilancia en africanos > de 20 años, asiáticos > de 40 años y si hay antecedente familiar de HCC⁽⁸⁾; por último, la APASL recomienda la vigilancia para hepatitis B crónica en mujeres asiáticas > 50 años, hombres asiáticos > 40 años, africanos > 20 años y si hay antecedente familiar de HCC⁽¹⁰⁾.

En los pacientes con F3, la EASL recomienda vigilancia a estos pacientes, independientemente de la causa de la fibrosis, de acuerdo con el riesgo individual de cada paciente⁽⁹⁾. Para la APASL, en este grupo de pacientes la vigilancia es incierta (10). La AASLD recomienda vigilancia solo en cirróticos⁽⁸⁾.

La herramienta para la vigilancia del HCC es la ecografía abdominal con o sin dosaje sérico de alfafetoproteína (AFP) semestralmente. La AFP sola no debe ser usada como una herramienta para la vigilancia de HCC debido a su baja sensibilidad⁽³⁾.

La ecografía tiene la ventaja de ser un método no invasivo, de bajo costo, pero es operador dependiente, lo que hace que su sensibilidad oscile ampliamente, encontrando revisiones sistemáticas que la reportan entre el 30 y el 70%.^(11,12)

La aplicación de la vigilancia en la población china con hepatitis B crónica ha generado una reducción del 30% en la mortalidad por HCC, asimismo, se han reportado beneficios en las sobrevividas de los pacientes con HCC que estuvieron dentro de un programa de vigilancia en comparación con los que no estuvieron⁽¹³⁾.

Uno de los principales problemas dentro de esta estrategia es la falta de adherencia a la vigilancia y esto se plasma en el pobre porcentaje de pacientes con HCC que estuvieron en vigilancia de esta neoplasia, el cual, en promedio es del 20%⁽¹⁴⁾.

Diagnóstico

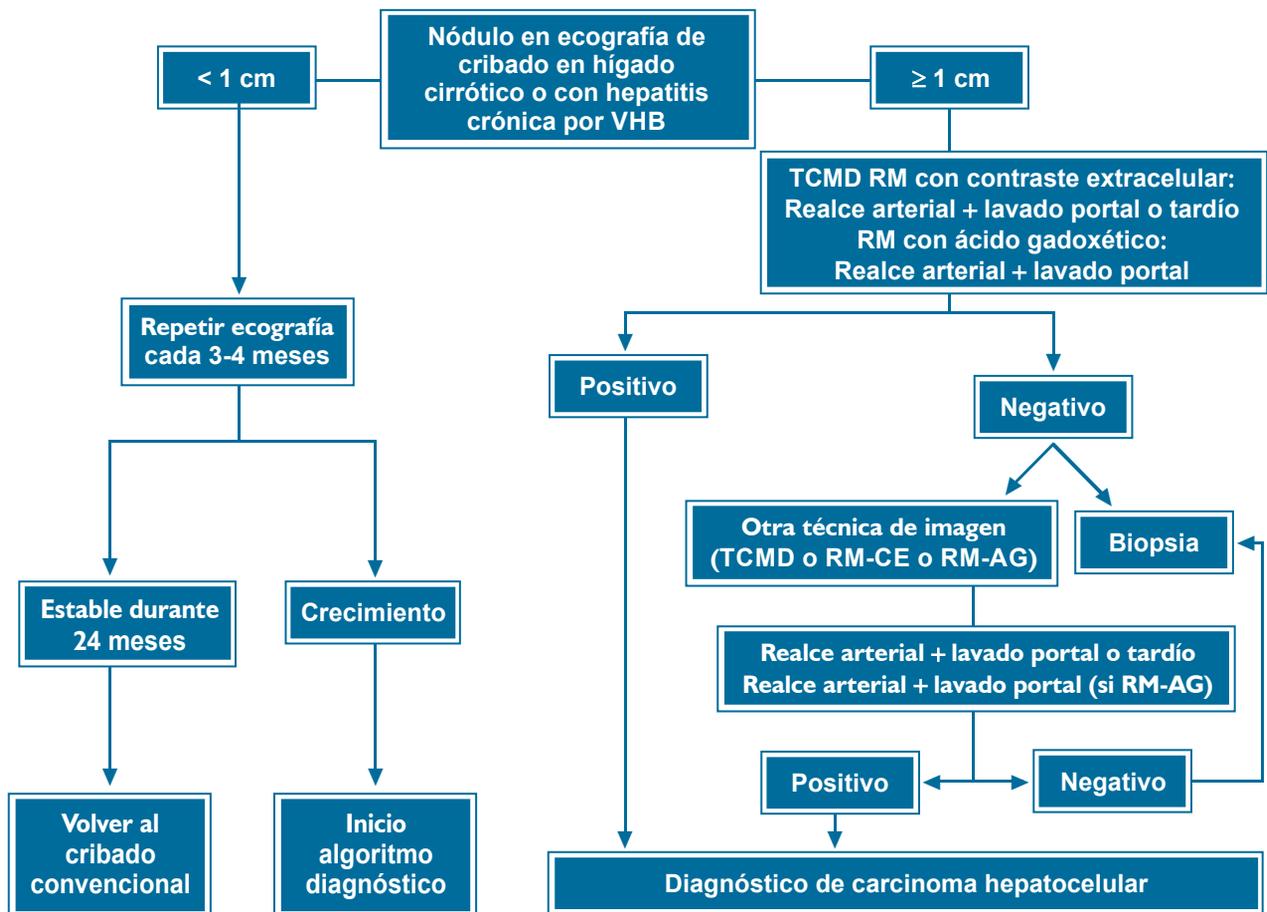
El HCC es un tumor maligno especial, porque, a diferencia de otros tumores que requieren una muestra histológica para su confirmación diagnóstica, en pacientes con cirrosis hepática, se puede realizar el diagnóstico definitivo utilizando una tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) multifásica. Las características imagenológicas del HCC comprenden al realce tumoral en fase arterial tardía y lavado o washout en fase venosa portal y/o fase venosa tardía con o sin pseudocápsula en fase venosa portal y/o tardía en tumores ≥ 1 cm.^(8,9) (Figura 1).

La modalidad de imagen, el tipo de contraste en RMN (extracelular o hepatobiliar), la presencia de ascitis y el tamaño de la lesión puede afectar el performance del examen diagnóstico. Es preferible usar TAC en pacientes con ascitis severa o con dificultad de controlar las pausas respiratorias necesarias para realizar una RMN. Es preferible usar RMN en pacientes con enfermedad renal crónica, alergia al yodo y en gestantes. Es preferible usar TAC o RMN con contraste extracelular si el paciente tiene bilirrubinas elevadas, debido a la poca captación del contraste hepatobiliar en estos pacientes. Es importante considerar la experiencia del centro en la lectura de las imágenes multifásicas que se vayan a solicitar⁽¹⁵⁾.

Los criterios LI-RADS (LR) brindan un algoritmo para el diagnóstico de lesiones focales hepáticas en pacientes cirróticos y ha sido considerada como los criterios diagnósticos de HCC en la última guía de práctica clínica de HCC por AASLD. Existen criterios LR para la interpretación de TAC/RMN multifásica y ecografía contrastada (CEUS)^(8,16).

Los criterios LR para TAC/RMN multifásica para la evaluación de lesiones focales hepáticas en cirróticos incluye: 1. Lesión ≥ 1 cm, 2. Realce en fase arterial tardía, 3. Lavado o washout en fase venosa portal o tardía, 4. Pseudocápsula en fase venosa portal o tardía, 5. Crecimiento de $\geq 50\%$ en ≤ 6 meses. La presencia o ausencia de estos elementos conforman 8 categorías que reflejarán la probabilidad de que la lesión evaluada sea HCC⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

LR-NC, no categorizable, es cuando una omisión o degradación de la imagen afecta la categorización. LR-1, lesión definitivamente benigna, comprende lesiones quísticas. LR-2, comprende nódulos sólidos < 2 cm sin características maligna. LR-3, probabilidad intermedia de HCC, incluye alteraciones de la perfusión de forma nodular con 1 o 2 características malignas, el 30-40% de LR-3 son HCC. LR-4, probable HCC, presencia de características de



*Dado que la probabilidad de obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta a un 30% en nódulos menores de 2 cm., en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de hepatocarcinoma. TCMD: Tomografía computarizada multifásica. RM-CE: Resonancia magnética con contraste extracelular. RM-AG: Resonancia magnética con contraste hepatobiliar. Adaptado de Marrero JA, et al.⁽⁸⁾

HCC pero que no cumplen el criterio estricto de LR-5. LR-5, HCC definitivo, son lesiones ≥ 2 cm con realce en fase arterial tardía y uno o más de los otros criterios, tiene un VPP del 94% para HCC. LR-M, probable o definitivamente maligno, pero no HCC, incluye los colangiocarcinomas, hepatocolangiocarcinomas, HCC atípicos. LR-TIV, tumor maligno con trombosis tumoral, el más frecuente es HCC⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La biopsia es una herramienta diagnóstica cuando las características imagenológicas del tumor hepático no son típicas de HCC y hay duda diagnóstica. Además, en HCC en hígado no cirrótico es una herramienta importante si ocurre en un paciente sin factor de riesgo o en un HCC irresecable. La biopsia se considera segura para el diagnóstico de HCC porque el riesgo de siembra tumoral es bajo y no influye en curso de su enfermedad.

Clasificación y Pronóstico

Después de realizado el diagnóstico del HCC, corresponde valorar la extensión de la enfermedad y proponer alternativas de tratamiento que marcarán el pronóstico de estos pacientes, en el caso particular del HCC, hay que tener en consideración, que la mayor parte de estos tumores ocurren en pacientes con cirrosis de fondo y no se puede considerar estadiaje y alternativas terapéuticas sin tomar en cuenta el estado de la enfermedad de fondo, es por esta razón que a pesar de existir diversas clasificaciones como TNM, Okuda, CLIP, etc, es la clasificación del Grupo de Barcelona (BCLC), la más comúnmente usada, pues esta clasificación considera además del estadio y tamaño tumoral, el estado de la cirrosis, a través de la clasificación de Child Pugh, el estatus performance y la presencia o no de hipertensión portal

clínicamente significativa. Esta clasificación permite diferenciar 5 estadios: El 0 y A (estadios muy temprano y temprano) donde los pacientes pueden alcanzar alternativas de tratamientos curativos; estadio B (intermedio) y C (avanzado), donde se puede mejorar la sobrevida, con los tratamientos disponibles; estadio D (terminal), donde solo podríamos ofrecer terapia de soporte o paliativa⁽⁸⁾(Figura 2).

Los pacientes que comienzan tratamiento sistémico en estadio BCLC B y desarrollan nuevas lesiones dentro del hígado se denominan BCLCp-B; aquellos que comienzan el tratamiento sistémico en estadio BCLC-C y desarrollan nuevas lesiones dentro del hígado o crecen las lesiones preexistentes independientemente de la localización se denominan BCLCp-C1 y finalmente, aquellos pacientes que desarrollan nuevas lesiones fuera del hígado, independiente-

mente del estadio de BCLC basal se denominan BCLC-C2. Estos grupos de pacientes tienen una mediana de supervivencia post-progresión diferente entre sí y varía entre 24, 15 y 7 meses respectivamente^(11,20).

Tratamiento

Las alternativas de tratamiento, como se ha mencionado, reflejan un reto particular en pacientes con HCC y debieran ser asumidos por equipos de trabajo multidisciplinarios en establecimientos con personal adecuadamente entrenados y que involucre, cirujanos hepatobiliares y de trasplante, radiólogos, intervencionistas, oncólogos y gastrohepatólogo. Teniendo en consideración la clasificación BCLC.

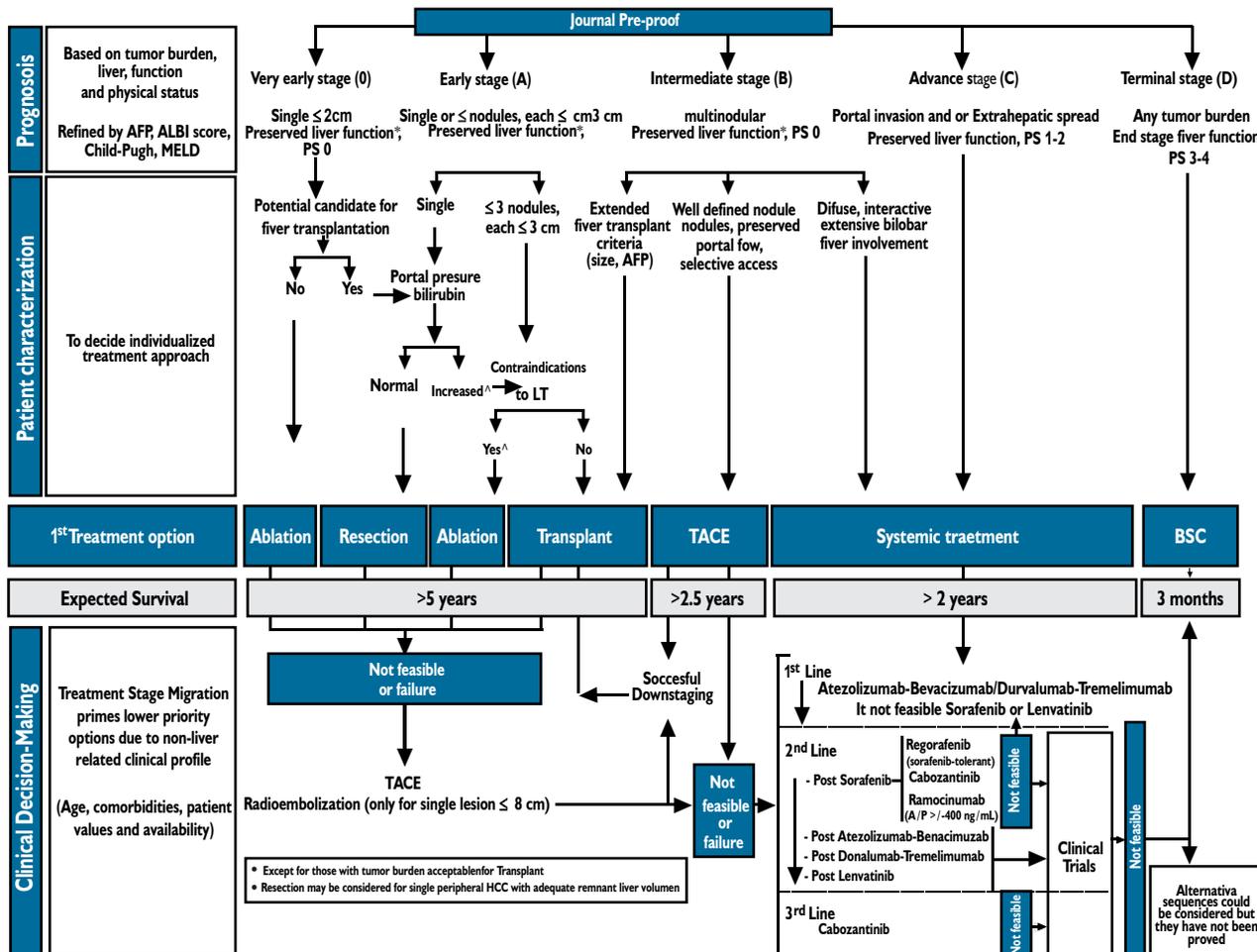


Figura 2. Sistema de estadiaje BCLC. CHC: Carcinoma hepatocelular. PS: Performance status. BSC: Cuidados paliativos. Adaptado de Reig M, et al.⁽¹¹⁾.

Resección hepática / cirugía

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para tumores que ocurren en pacientes sin cirrosis, como puede verse por ejemplo en pacientes con hepatitis B o hígado graso⁽²¹⁾ y sobre hígado cirrótico en aquellos pacientes con función hepática preservada, bilirrubina normal y gradiente depresión venosa hepática menor o igual a 10 mmHg. Por encima de estos límites, la supervivencia es significativamente inferior, aunque actualmente la guía EASL amplía levemente los criterios a pacientes con hipertensión portal, pero MELD bajo (≤ 9) y 3 o menos segmentos a resecar, estos deben ser evaluados con cuidado y valorando la experiencia del grupo quirúrgico⁽⁹⁻¹¹⁾.

Trasplante hepático

El trasplante hepático se podría considerar el tratamiento ideal, pues además de abordar el tratamiento del HCC, resuelve la enfermedad hepática de fondo. Actualmente, para considerar el trasplante como alternativa de tratamiento, el paciente debe estar dentro de lo que se ha venido a denominar los criterios de “Milan” (1 tumor único menor de 5 cm o 3 tumores menores de 3 cm) y aunque en algunos lugares se han incorporado criterios extendidos (San Francisco, Up to seven, etc) no han sido aún del todo aceptados. Los valores de AFP actualmente complementan los criterios de “Milan” y valores mayores de 500, son considerados una contraindicación relativa y mayores de 1000, absoluta⁽¹¹⁾.

Terapia ablativa

La radiofrecuencia (RF) es la terapia ablativa de elección, particularmente en lesiones menores de 2 cm, donde ha demostrado eficacia similar a la cirugía, la etanolización es una técnica que utiliza mayor número de sesiones y ostenta mayor porcentaje de complicaciones cuando se compara con RF y es poco utilizada en la actualidad, la terapia con microondas tampoco ha demostrado en estudios prospectivos ser superior a la RF^(11,22), pero a diferencia de la RFA, su eficacia no se ve afectada por la presencia de vasos sanguíneos adyacentes al tumor⁽²³⁾.

Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento de elección en los pacientes con HCC intermedio (BCLC B). Consiste en la cateterización selectiva o

supraselectiva de la arteria hepática, y de las otras arterias nutricias tumorales, y en la inyección de un agente quimioterápico junto con la oclusión del flujo arterial mediante una sustancia embolizante⁽²⁴⁾. La TACE está indicada en pacientes con hepatopatía compensada con tumores multifocales sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Está contraindicada en pacientes con descompensación de la cirrosis y/o afectación multicéntrica de ambos lóbulos hepáticos que impidan una intervención selectiva, ausencia de flujo portal (trombosis o flujo hepatofugal), fístula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilio-entérica o stent biliar y un aclaramiento de creatinina $< 30\text{mL/min}$. Adicionalmente a la TACE convencional, existen otras alternativas como DEB-TACE (con microesferas sintéticas cargadas con adriamicina) o TARE (radioembolización transarterial) mediante esferas de Ytrio-90 con eficacia mayor a base de mayores costos⁽²⁴⁾.

En muchas ocasiones la selección de los pacientes para TACE, resulta un desafío y se han probado scores que faciliten la indicación de la misma (HAP score) y otras que permiten seleccionar la continuidad de las TACE (ART-score) y aunque no han sido totalmente aceptadas, en nuestro medio resultan una ayuda adicional en la indicación de las TACE, se ha demostrado en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud), sometidos a TACE convencional⁽²⁵⁾.

Tratamiento sistémico

Desde la aparición del estudio SHARP en el año 2008, donde se incorporó al sorafenib como medicamento de primera línea para pacientes con cirrosis compensada (Child A-B7), y donde quedó demostrada la eficacia de este medicamento en la mejoría de la sobrevida cuando se comparaba con placebo⁽²⁶⁾, hasta las recientes guías clínicas, no se había contado con un arsenal terapéutico tan variado y prometedor. Es así que nuevos fármacos han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Dentro de los principales medicamentos que se cuentan en la actualidad tenemos: Sorafenib, lenvatinib y regorafenib que forman parte de la familia de inhibidores de tirosina quinasa, pero cada uno de ellos se dirige a dianas diferentes y presentan un perfil de seguridad propio. Cabozantinib es un inhibidor tirosina quinasa que actúa sobre múltiples receptores tales como VEGF 1, 2 y 3, MET y AXL, entre otros. Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal que se

une específicamente y con alta afinidad al dominio extracelular de VEGFR-2, evitando así la unión de VEGF a su receptor. Atezolizumab es un inhibidor de PD-L1 y bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF.

Primera línea

El estudio REFLECT, estudio aleatorizado, doble ciego, diseñado para no inferioridad que comparó lenvatinib vs. sorafenib en pacientes con HCC sin invasión de la vena porta principal ni de la vía biliar, con una carga tumoral hepática que no excediese más del 50% del hígado, demostró una sobrevida similar comparada con sorafenib, aunque no se evaluó perfil de seguridad⁽²⁷⁾. El estudio fase 3 Check Mate 459⁽³²⁾ evaluó la eficacia de nivolumab frente sorafenib en primera línea, pero no consiguió demostrar una mejoría significativa de la supervivencia y aunque inicialmente fue aprobado su uso como monoterapia por FDA, actualmente esa autorización ha sido revocada.

El estudio Imbrave150⁽²⁸⁾ es un ensayo clínico fase 3 que ha comparado la combinación de atezolizumab y bevacizumab, frente sorafenib en pacientes con HCC que no habían recibido tratamiento sistémico previamente, la mediana de supervivencia y la sobrevida libre de progresión fueron significativamente mejores en los pacientes que recibieron la combinación vs los que recibieron sorafenib, una observación particular a este estudio es el alto porcentaje de pacientes con hepatitis B, donde no se puede precisar con exactitud si tenían cirrosis y donde podrían estar generando un sesgo en la sobrevida.

Segunda línea

El estudio fase 3 RESORCE comparó regorafenib con placebo en pacientes con HCC tolerantes a sorafenib (definido como aquellos pacientes que toleran al menos 400 mg/día por un período mínimo de 20 días, durante los últimos 28 días de tratamiento), que presentaban progresión radiológica a sorafenib, buena función hepática y un estado general conservado⁽²⁹⁾. El estudio CELESTIAL comparó cabozantinib con placebo en pacientes de segunda y tercera línea,

independientemente del motivo por el que se suspendía sorafenib⁽³⁰⁾. Por último, el estudio REACH-2 comparó ramucirumab vs. placebo e incluyó pacientes intolerantes o con progresión radiológica a sorafenib con un valor basal de AFP ≥ 400 ng/dL⁽³¹⁾. El estudio KEYNOTE 240 fue un estudio fase 3 que aleatorizó pacientes para recibir pembrolizumab vs. placebo y donde los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron mejor sobrevida.

En resumen, actualmente contamos con medicamentos como sorafenib, lenvatinib, atezolizumab + bevacizumab, como fármacos de primera línea, regorafenib, cabozantinib y pembrolizumab como fármacos de segunda línea y se avencinan en el futuro cercano nuevas moléculas o combinaciones de ellas con al parecer resultados promisorios, que mejoren no solo la sobrevida de nuestros pacientes sino también el perfil de seguridad y con ello su calidad de vida.

Conclusión

El HCC es el tumor hepático primario más frecuente con alta incidencia en pacientes con factores de riesgo, siendo el principal, la cirrosis hepática, y en nuestro medio, hepatitis B crónica. La vigilancia del HCC requiere la realización de una ecografía semestral con o sin dosaje de AFP. El diagnóstico es radiológico a través de una TAC o RMN multifásica, la biopsia se reserva solo en casos especiales. La decisión del manejo se debe realizar con equipos multidisciplinarios teniendo como guía la clasificación BCLC en la toma de decisiones. Las terapias curativas son la resección, terapia ablativa y trasplante hepático, solo se realizan a menos del 30% de los pacientes diagnosticados, se deben hacer esfuerzos para optimizar la vigilancia en los pacientes de riesgo para mejorar esta cifra. La TACE es una técnica importante que aplicadas al paciente correcto puede prolongar la sobrevida a cerca de 3 años. La terapia sistémica trae un arsenal de alternativas de primera y segunda línea que actualmente ofrecen mejores sobrevidas que hace un lustro atrás.

Referencias bibliográficas

1. **World Health Organization.** Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. Accessed October 3, 2021. Available online: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
2. **Akinymiju T, Abera S, Ahmed M, et al.** The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683.
3. **Hrishikesh S, Hosein SA, Gazi BZ.** Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and

- management. *J Gastrointest Oncol* 2021;12(Suppl 2):S361-S373.
4. **Stewart BW, Wild CP.** World cancer report 2014. Accessed October 3, 2021. Available online: <http://site.ebrary.com/id/11014806>
 5. **Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al.** Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941-1953.
 6. **Kao JH, Chen DS.** Changing disease burden of hepatocellular carcinoma in the Far East and Southeast Asia. *Liver Int* 2005;25:696-703.
 7. **Piscocya A, Atamari-Anahui N, Ccorahua-Rios MS, Parra del Riego A.** Tendencia nacional de la mortalidad por hepatocarcinoma registrada en el Ministerio de Salud del Perú registrada en el Ministerio de Salud del Perú del 2005 al 2016. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(3):292-299.
 8. **Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al.** Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-750.
 9. **European Association for the Study of the Liver.** Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu), European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236.
 10. **Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al.** Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int.* 2017 Jul;11(4):317-370.
 11. **Reig M, et al.** Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc).* 2021.
 12. **Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al.** Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-523.
 13. **Zhang BH, Yang BH, Tang ZY.** Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
 14. **Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, et al.** Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010;52:132-141.
 15. **Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al.** Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401-421.
 16. **Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al.** Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018;289:816-830.
 17. **Tang A, Singal AG, Mitchell DG, et al.** Introduction to the Liver Imaging Reporting and Data System for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1228-1238.
 18. **Lee YT, Wang JJ, Zhu Y, Agopian VG, Tseng HR, Yang JD.** Diagnostic Criteria and LI-RADS for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liv Dis,* 2021;17(6):409-413.
 19. **Fuks D, Cauchy F, Fusco G, et al.** Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol* 2014;61:589-593.
 20. **Bruix J, da Fonseca LG, Reig M.** Insights into the success and failure of sys-temic therapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:617-630
 21. **Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, Del Gaudio M, et al.** Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17 2 Suppl:119-129.
 22. **Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al.** Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013;59:300-307
 23. **Huang S, Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, et al.** Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. *Eur J Radiol.* 2014;83:552-558.
 24. **Raoul J-L, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T.** Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev WB Saunders.* 2019;72:28-36.
 25. **Liza E, Diaz J.** HAP score as prognostic factor of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization in a Latin American center. *Revista de Gastroenterología del Perú,* 2018;2:164-168.
 26. **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Bruix J, et al.; SHARP Investigators Study Group.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378-390.
 27. **Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al.** Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepa-tocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173.
 28. **Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al.** Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894-1905.
 29. **Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al.** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treat-ment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
 30. **Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al.** Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Car-cinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:54-63.
 31. **Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al.** Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased Alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:282-296.
 32. **Yau T, Park JW, Finn R, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al.** CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs. sorafenib(SOR) as first-line (1L) treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma

(aHCC). Ann Oncol. 2019;30:v874-5.

33. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;6736:1-11.

34. Finn RS, Baek-Yeol Ryoo C, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs. best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol. 2019;3715 suppl:4004.

Contribución de autoría: Javier Díaz-Ferrer y Liza-Baca Estefanía han participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: Los autores no tienen conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Díaz-Ferrer Javier, Liza-Baca E. Hepatocarcinoma: Estado del arte. Diagnóstico (Lima). 2022;61(3):251-258.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v61i3.381>

Correspondencia: Javier Díaz-Ferrer. Domingo Cueto Cda 7 s/n.

Correo electrónico: jodf13@hotmail.com / javier.diaz.ferrer1@gmail.com

Teléfono: 961-041517

DIAGNÓSTICO

Revista Médica de la Fundación Instituto Hipólito Unanue

Toda la información médica que ofrece la



FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

está en Internet

- Versión en línea de la revista
 - Buscador Temático dentro de la revista
 - Noticias Médicas
 - Informaciones sobre la Fundación
-
- Premio Medalla de Oro Hipólito Unanue
 - Premio Hipólito Unanue a los Mejores Trabajos de Investigación en las Ciencias de la Salud
 - Premio Hipólito Unanue a la Mejor Edición Científica sobre Ciencias de la Salud
 - Apoyo Económico a la Investigación Científica
 - Becas de Honor
 - Actividades Científicas en Provincias - Cursos Multidisciplinarios

www.fihu.org.pe