

67 Carcinoma hepatocelular

Carlos Rodríguez de Lope, Alejandro Forner, María Reig, Jordi Bruix
Unidad de Oncología Hepática (BCLC). Servicio de Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona.
Universidad de Barcelona. IDIBAPS. CIBEREHD.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una enfermedad que genera una elevada mortalidad. Su diagnóstico y manejo terapéutico han evolucionado significativamente en los últimos años durante los cuales se han publicado un gran número de avances. En el siguiente capítulo resumiremos la información más relevante.

Epidemiología

A nivel mundial el cáncer primario de hígado es el sexto más frecuente con una incidencia de 748.000 nuevos casos registrados en 2008. Se trata de una neoplasia con alta mortalidad (ratio mortalidad:incidencia 0,93) que la sitúa como la tercera causa de mortalidad por cáncer. La mayoría de los casos (85%) ocurre en países en vías de desarrollo, mientras que en países desarrollados, la incidencia en general es baja, excepto en el sur de Europa. Fundamentalmente afecta a varones (ratio varón:mujer 2,4)¹. Este predominio masculino podría estar en relación con una mayor exposición a los virus de las hepatitis u otros carcinógenos en varones. En este sentido, en modelos animales expuestos a carcinógenos químicos, la administración de estrógenos reduce la producción de IL-6 por parte de las células de Kupffer, y reduce el desarrollo de CHC, por lo que se ha especulado con que la menor incidencia de CHC en mujeres podría ser debida a una menor inflamación y proliferación hepatocitaria debida a IL-6².

En España, el cáncer hepático es el decimotercero en incidencia con 5.095 nuevos casos anuales, y el sexto en mortalidad con 4.631 muertes anuales (datos de 2008, obtenidos de <http://www.globocan.iarc.fr>).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC es la infección crónica por el virus de la hepati-

tis B (VHB), seguido por la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el consumo abusivo de alcohol³. En las regiones más afectadas por esta neoplasia (sudeste asiático y África occidental y central) la causa fundamental de CHC es la infección crónica por el VHB⁴. A diferencia de Europa, donde el CHC asociado a VHB aparece fundamentalmente sobre una cirrosis establecida⁵, en estas regiones endémicas es frecuente verlo sobre pacientes sin cirrosis. Existen nomogramas basados en características clínicas (sexo, edad, historia familiar de CHC, consumo de alcohol, niveles de ALT, estado HBeAg, niveles de DNA VHB, genotipo VHB) que ayudan a estimar el riesgo de desarrollar CHC en estos pacientes⁶. En estos entornos además, las malas condiciones del almacenamiento de alimentos pueden facilitar su contaminación por hongos fundamentalmente del género *Aspergillus*, que producen aflatoxinas. Estos metabolitos tienen capacidad para mutar el gen supresor de tumores p53 aumentando el riesgo de CHC en pacientes con VHB⁷.

La relación entre VHC y CHC es ampliamente conocida. Los pacientes con cirrosis por VHC tienen una incidencia acumulada a 5 años del 17% en occidente, mientras que en Japón alcanza el 30%⁸. En aquellos pacientes infectados por el VHC sin cirrosis, el riesgo es significativamente menor (< 5%)⁹. También existen factores relacionados con un riesgo incrementado de CHC como son una mayor edad, raza afroamericana, valores de elastografía elevados, hallazgos en la biopsia como una mayor actividad proliferativa o la presencia de displasia de célula grande, o la hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH > 10 mmHg, presencia de varices esofágicas, o menor recuento de plaquetas).

El abuso del alcohol es una de las principales causas de cirrosis¹⁰. La asociación de alcohol con la infección crónica por los virus de las hepatitis tiene un efecto sinérgico en el riesgo de CHC^{11,12}. La obesidad¹³ y la diabetes mellitus¹⁴ también se han

asociado a un mayor riesgo de presentar CHC, probablemente mediante el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Otras causas como la hemocromatosis, la cirrosis biliar primaria, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la hepatitis autoinmune u otras enfermedades metabólicas hereditarias, también pueden predisponer al desarrollo de CHC^{15,16}.

Hasta finales de los 90, la incidencia de este tumor había ido aumentando en Estados Unidos y Europa. En los últimos años se ha observado una estabilización en la incidencia, a excepción del sur de Europa –incluyendo España– donde la incidencia sigue en aumento^{17,18}. En los países del área mediterránea, el alcohol, el VHC y el VHB son los responsables de más del 85% de los CHC¹⁹, y en la gran mayoría de los casos aparece en pacientes con cirrosis, en los que se ha convertido en la principal causa de muerte⁸.

Programas de detección precoz

Hace algunos años, cuando no se realizaba cribado en la población de riesgo (pacientes con cirrosis), esta neoplasia solía diagnosticarse cuando aparecían síntomas, es decir, en una fase muy avanzada, con un pésimo pronóstico.

La aplicación de programas de detección precoz mediante ecografía abdominal cada seis meses en pacientes con cirrosis hepática, ha permitido avanzar el diagnóstico de la enfermedad, a estadios más precoces, en los que la aplicación de tratamiento puede mejorar el pronóstico.

En un estadio inicial, la aplicación de tratamientos radicales potencialmente puede eliminar la enfermedad. Por este motivo, es fundamental diagnosticarlo precozmente, y dado que se trata de una enfermedad que no presenta síntomas hasta fases muy avanzadas, es necesario aplicar técnicas de cribado en la población de riesgo, es decir, los pacientes con cirrosis, cuya incidencia acumulada de CHC a cinco años oscila en función de la etiología entre el 5% y el 30%⁸.

El único ensayo clínico que ha comparado el cribado frente a no hacerlo mostró una menor mortalidad por CHC en el grupo de cribado²⁰. La estrategia recomendada es el empleo de ecografía abdominal cada 6 meses¹⁶ que tiene una sensibilidad del 65% para detección de CHC en estadio inicial, y una especificidad del 90%²¹. El uso de la alfafetoproteína (AFP) como herramienta de detección precoz tiene

poca utilidad y por esto no se recomienda. Muchos CHC aparecen y progresan con AFP normal (poco sensible), puede verse elevada en otras neoplasias como el colangiocarcinoma²², y además en ocasiones pueden verse elevaciones de AFP en pacientes con infección crónica por VHB²³ y VHC²⁴ sin CHC (poco específica). Un ensayo clínico realizado en China no mostró diferencias en supervivencia entre el grupo que realizaba seguimiento con AFP exclusivamente, comparado con el que no realizaba seguimiento²⁵. Cuando se añade a la ecografía abdominal, no aumenta significativamente la sensibilidad y tan solo incrementa el coste del programa de detección precoz²¹. Por tanto, aunque probablemente la AFP puede que tenga un papel como factor pronóstico una vez el diagnóstico de CHC ya está establecido, en el caso de la detección precoz, no tiene ningún valor.

Diagnóstico

El CHC puede diagnosticarse mediante citohistología o mediante criterios radiológicos no invasivos¹⁶ (tabla 1 y figura 1). Estos últimos se basan en la mayor arterialización del CHC con respecto al parénquima hepático, que en los estudios de imagen dinámicos se traduce en una lesión con hipercaptación de contraste en la fase arterial (mayor intensidad que el resto del parénquima), seguido de un aclaramiento o lavado del mismo en las fases venosas, lo que hace que se vea con menor intensidad que el resto del parénquima hepático (figura 2). Este patrón radiológico propuesto en las guías de la *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*¹⁶, se ha validado para el diagnóstico de CHC en pacientes con cirrosis, donde tiene una especificidad de prácticamente el 100% para nódulos a partir de 1 cm²⁶⁻²⁸. Por tanto, para nódulos mayores de 1 cm, basta con una técnica de imagen dinámica, ya sea TC o RM, para establecer el diagnóstico. La ecografía con contraste no se acepta como técnica única para establecer el diagnóstico no invasivo, ya que otras neoplasias como el colangiocarcinoma, pueden presentar el mismo patrón característico de CHC²⁹.

Gracias a estos criterios no invasivos se ha reducido sustancialmente el número de biopsias necesarias, lo cual es especialmente relevante en pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones por la biopsia, como son aquellos pacientes con ascitis o marcada alteración de las pruebas de coagulación. Sin embargo, su sensibilidad es del 61,1%²⁶

en tumores de hasta 2 cm (probablemente mayor en lesiones de mayor tamaño, por su mayor arterialización), por lo que en un número considerable de pacientes sigue siendo necesario realizar una biopsia.

Aun con la biopsia, no siempre se alcanza el diagnóstico, ya que en aproximadamente un tercio de los casos la biopsia puede mostrar un resultado falsamente negativo en tumores de hasta 2 cm²⁶. Esto es debido a que en estos pequeños tumores,

TABLA 1. Criterios diagnósticos de hepatocarcinoma

<p>Criterios citohistológicos</p> <p>Según el <i>International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia</i>³⁰. Detección de hepatocitos malignos de acuerdo con las definiciones convencionales establece el diagnóstico, pero en el estadio inicial, para el diagnóstico de CHC deben tenerse en cuenta las siguientes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Densidad celular aumentada (> x2) con aumento de la ratio nucleo/citoplasma y patrón de trabécula fina irregular. • Número variable de tractos portales en el nódulo. • Patrón pseudoglandular. • Transformación grasa difusa. • Número variable de arterias no pareadas. • Invasión estromal. • Tinción inmunohistoquímica para: glypican-3 (GPC3), <i>heat-shock protein 70</i> (HSP70), glutamina-sintetasa (GS).
<p>Criterios radiológicos¹⁶.</p> <p>Válidos para nódulos > 1 cm en pacientes con cirrosis o hepatopatía crónica por VHB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipercaptación de contraste en la fase arterial, seguido de hipocaptación o lavado del mismo en fases venosas/retardada por TC o RM.

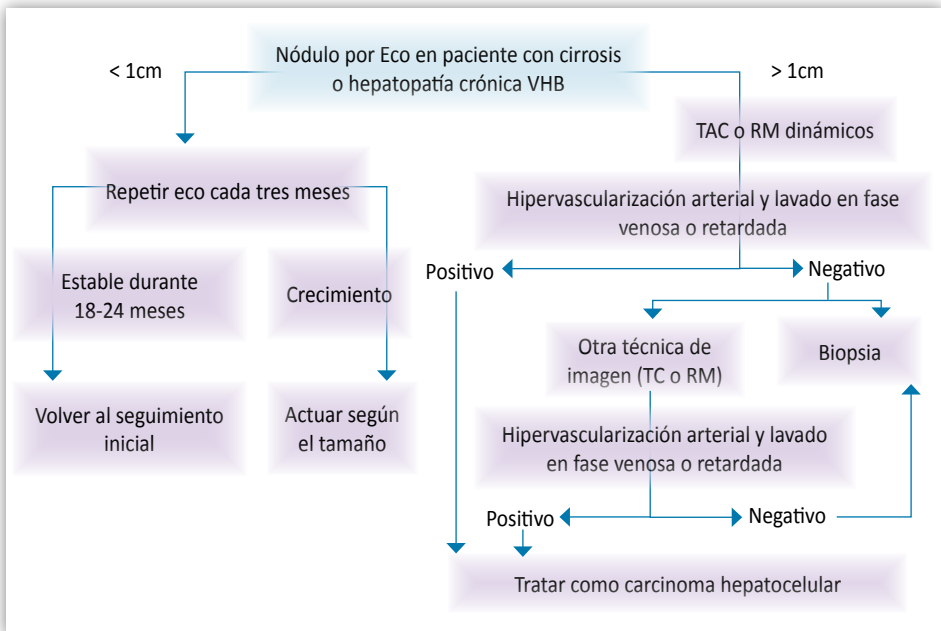


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hepatocarcinoma. Adaptado con permiso de *Hepatology*.

además de existir riesgo de obtener material no representativo del tumor, es más probable encontrar tumores bien diferenciados, que pueden ser difíciles de diferenciar de nódulos displásicos, incluso entre patólogos con experiencia³⁰.

Para aumentar la capacidad diagnóstica se ha propuesto un panel inmunohistoquímico de marcadores formado por glypican-3 (GP3), *heat-shock protein 70* (HSP70) y glutamina sintetasa (GS), de manera que cuando se observa positividad para al menos dos marcadores, la especificidad es del 100%^{31,32}. Este panel podría tener utilidad para aquellos tumores que no presentan los criterios típicos en las pruebas no invasivas (TAC o RNM), y en los que la biopsia con tinción convencional con hematoxilina y eosina, no es diagnóstica o existen dudas entre nódulo displásico o hepatocarcinoma bien diferenciado.

Sistemas de clasificación pronósticos

La identificación de factores pronósticos permite clasificar a los pacientes en grupos con un pronóstico determinado. La evaluación del pronóstico es fundamental no sólo para informar al paciente y para la elección del tratamiento, sino también desde el punto de vista de la investigación clínica para estratificar a los pacientes antes de la aleatorización en ensayos clínicos, para calcular el tamaño muestral necesario, y para tener una idea del beneficio que aporta un tratamiento a partir de estudios fase 2.

En el CHC no sólo la extensión tumoral marca el pronóstico. Dado que habitualmente el CHC ocurre sobre una cirrosis hepática, la función hepática es crítica ya que tiene implicación directa sobre el pronóstico de los pacientes³³ y puede limitar la aplicación de determinados tratamientos. Además el estado general del paciente o la presencia de otras enfermedades pueden afectar el pronóstico y deben ser tenidas en cuenta.

Varios autores han intentado identificar factores pronósticos y combinarlos en diferentes sistemas de clasificación. De todos ellos, el **sistema de clasificación de Barcelona** (BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*) es el único que une el pronóstico basal de cada estadio con el tratamiento que se considera que ofrece el máximo beneficio para ese estadio, basado en la evidencia científica disponible hasta el momento. Por esto y dada su alta capacidad de discriminación, validada externamente³⁴, es el sistema que más se utiliza tanto para la práctica clínica como para el diseño de estudios³⁵ (figura 3).

Básicamente divide a los pacientes en cinco categorías:

- 】 **BCLC 0 (estadio muy inicial):** pacientes con tumores únicos hasta 2 cm de diámetro máximo, con función hepática conservada (Child-Pugh A).
- 】 **BCLC A (estadio inicial):** pacientes con tumores únicos, o tumores múltiples hasta un máximo de 3 nódulos que no sobrepasen los 3 cm, con función hepática conservada. También se incluyen en este estadio aquellos pacientes con alteración de la función hepática que son tributarios

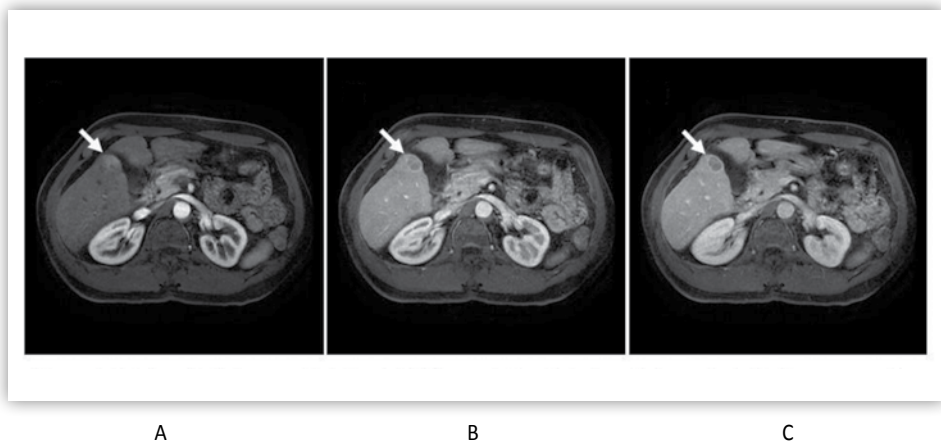


Figura 2. Patrón radiológico característico de CHC en estudios dinámicos. A: fase arterial. B: fase venosa. C: fase venosa tardía.

de trasplante y lo reciben, ya que su pronóstico una vez trasplantados sería excelente. Estos pacientes (al igual que aquellos con estadio BCLC 0) pueden beneficiarse de tratamientos potencialmente curativos, tales como la cirugía, el trasplante hepático y la ablación percutánea.

】 **BCLC B (estadio intermedio):** pacientes con tumores grandes o aquellos multinodulares que sobrepasen los 3 cm o que tengan más de 3 nódulos, y con función hepática preservada. En estos pacientes la quimioembolización (TACE de sus siglas en inglés: *Trans-Arterial ChemoEm-*

bolization) ha demostrado mejorar su supervivencia y es el tratamiento recomendado en este estadio³⁶.

】 **BCLC C (estadio avanzado):** en esta categoría se incluyen aquellos pacientes con función hepática relativamente preservada (Child-Pugh A-B), que sin estar en una situación terminal, presentan un perfil tumoral invasivo (figura 4). (invasión vascular, adenopatías, metástasis a distancia), o presentan sintomatología leve relacionada con su neoplasia (ECOG PS 1-2). En estos pacientes el único tratamiento que hasta la

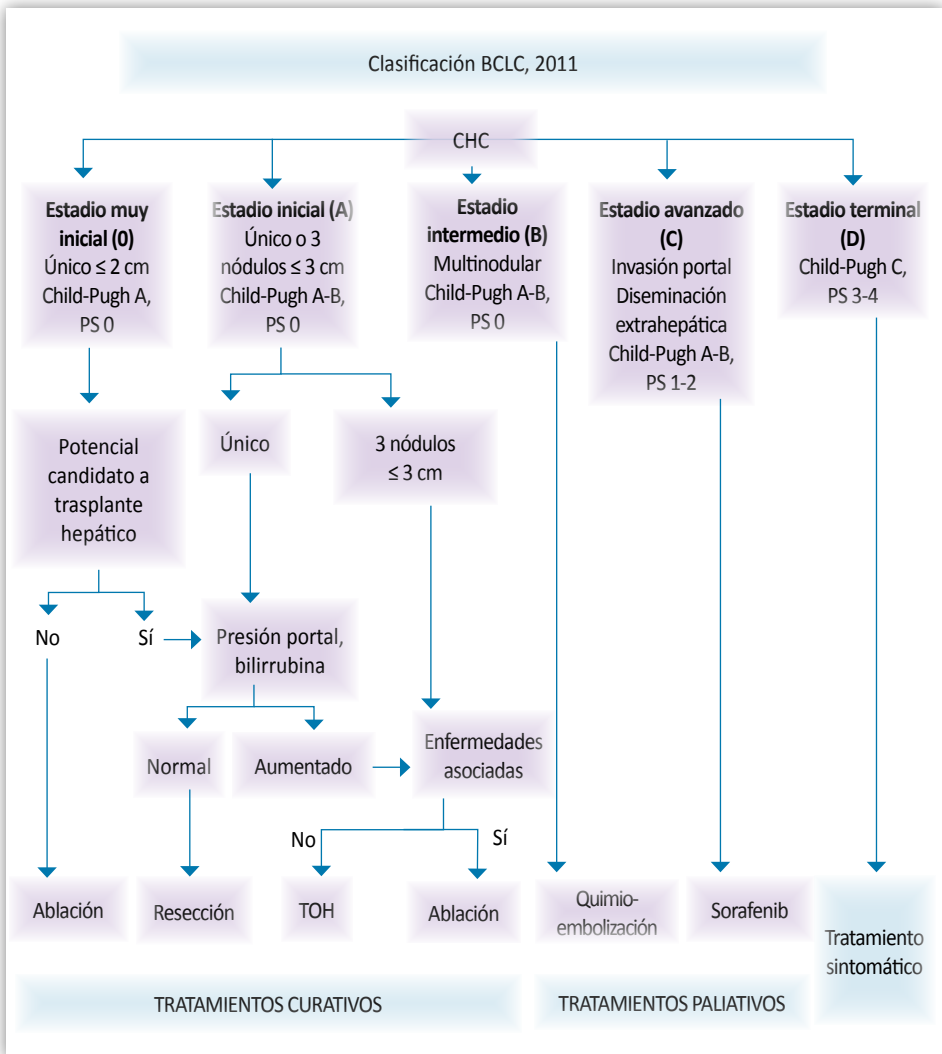


Figura 3. Sistema de clasificación del BCLC. Adaptada con permiso de Lancet.

fecha ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia es sorafenib^{37,38}.

- ▮ **BCLC D (estadio terminal):** en este grupo se incluyen aquellos pacientes con función hepática muy deteriorada (Child-Pugh C) no candidatos a trasplante hepático, o con marcado deterioro del estado general (ECOG PS 3-4). En estos pacientes, la mediana de supervivencia es inferior a 3 meses³⁹, y deberían recibir exclusivamente tratamiento sintomático.

Tratamiento

Cirugía

La primera opción terapéutica a considerar es la cirugía. Tanto la resección quirúrgica como el trasplante hepático consiguen buenos resultados de supervivencia en población bien seleccionada, sin embargo la aplicabilidad de la resección quirúrgica en pacientes con cirrosis está limitada por la reserva funcional hepática; además la recidiva es elevada (>70%), especialmente para pacientes con más de un nódulo, o aquellos con invasión microvascular o microsátélites detectados en la pieza quirúrgica, hallazgos que son más frecuentes a mayor tamaño tumoral⁴⁰. Por tanto desde un punto de vista puramente oncológico, el trasplante hepático sería

la mejor opción para estos pacientes por no verse limitada por la función hepática, tener un menor riesgo de recurrencia al eliminar todos los posibles focos de diseminación microscópica intrahepática, y ofrecer unas cifras de supervivencia excelentes. Sin embargo, el número de órganos es limitado y un porcentaje de pacientes acaba por salir de la lista o fallecer mientras espera el trasplante.

Por todo esto la resección sigue siendo el tratamiento de elección en los candidatos óptimos, que son aquellos pacientes con CHC sobre hígado sano, o pacientes cirróticos con tumores únicos, buena función hepática (Child-Pugh A), y sin hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH < 10 mmHg). En el resto de pacientes con CHC inicial, el trasplante es la opción que ofrece la mejor supervivencia. La supervivencia tras resección en la población óptima, oscila entre el 70-75% a 5 años^{41,42} que es similar a la del trasplante dentro de los criterios de Milán.

El análisis de la pieza permite además identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de recurrencia (invasión microvascular o microsátélites). En estos pacientes, si no tienen contraindicación para recibir un trasplante, varios autores proponen que deben ser evaluados para trasplante^{43,44}, lo que se conoce como indicación de trasplante *ab initio* para diferenciarlo de la indicación de trasplante de

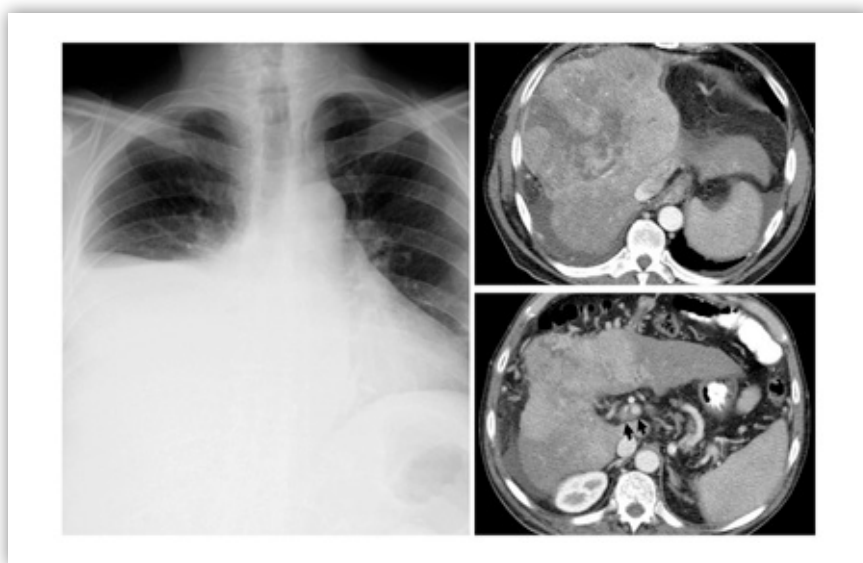


Figura 4. Imagen de un hepatocarcinoma en estadio avanzado. Rx Tórax con derrame pleural derecho. TC abdominal: Masa hepática de unos 10 cm de tamaño, localizada en los segmentos VII y VIII. Trombosis de la vena porta (puntas de flecha)

rescate cuando ocurre la recidiva, ya que en esta última situación la mayor parte de los pacientes que presentan recurrencia no cumplen criterios de trasplante cuando ésta se detecta⁴⁴.

La resección mediante abordaje laparoscópico, tiene un menor riesgo de complicaciones y un postoperatorio más corto, por lo que debería ser el abordaje de elección en caso de tumores exofíticos, o subcapsulares, en una localización favorable (lóbulo hepático izquierdo o segmentos periféricos del lóbulo hepático derecho)^{45,46}.

La resección anatómica consigue una tasa de recurrencia más baja y mejor supervivencia que la resección no anatómica⁴⁷⁻⁴⁹. No existe un consenso para recomendar un margen de resección mínimo. Algunos estudios han mostrado una menor recurrencia y una mayor supervivencia cuando en la cirugía buscan un margen de 2 cm frente a 1 cm⁵⁰, mientras que otros autores no han encontrado diferencias para un margen $\leq 0 > 1$ cm^{47,51}.

Se han ensayado varias opciones para prevenir la recurrencia en adyuvancia o neoadyuvancia, tales como quimioembolización⁵², quimioterapia⁵³, radioembolización⁵⁴, inmunoterapia⁵⁵, retinoides⁵⁶ o interferón⁵⁷⁻⁵⁹. Sin embargo, o bien no han mostrado buenos resultados, o en aquellos casos en los que estudios iniciales parecían prometedores, jamás se han validado. Por tanto, en el momento actual no hay ninguna estrategia que pueda recomendarse para prevenir la recurrencia. En el caso concreto del uso de interferón los tres metaanálisis referenciados indican que el interferón podría prevenir la aparición de recidiva, sin embargo, la calidad de los estudios incluidos en los metaanálisis es muy heterogénea y por tanto no ofrecen una evidencia sólida.

Trasplante hepático

Cuando existe deterioro de la función hepática, hipertensión portal clínicamente significativa o hay más de un nódulo, la supervivencia con la cirugía disminuye significativamente^{41,42}, por lo que si no existe contraindicación, el trasplante hepático es la siguiente alternativa a tener en cuenta.

Los mejores resultados se han obtenido cuando se cumplen los conocidos como **criterios de Milán** (nódulo único hasta 5 cm, o hasta 2 o 3 nódulos, ninguno sobrepasando los 3 cm, en ausencia de invasión vascular macroscópica o diseminación extrahepática). Con estos criterios se obtiene una

supervivencia de 70-75% a cinco años, con una probabilidad de recurrencia baja de 5-15%^{60,61}. Dado el problema de escasez de órganos, estos criterios restrictivos son los que se utilizan en prácticamente todos los centros.

Desde un punto de vista puramente oncológico, el trasplante es preferible a otros tratamientos, ya que elimina los posibles focos microscópicos de diseminación intrahepática y también el resto del hígado con potencial oncogénico. Sin embargo, la escasez de órganos ha hecho que aumenten las listas de espera, y el tiempo desde que se incluye a un paciente en la lista de trasplante hasta que éste es posible, ha aumentado considerablemente. Durante este tiempo hay un aumento progresivo del riesgo de que el tumor progrese y se tenga que retirar al paciente de la lista, o de que progrese no tanto como para retirarlo de la lista, pero sí como para que su riesgo de recurrencia postrasplante aumente⁶². Todo esto hace que si analizamos la supervivencia según intención de tratamiento, en el contexto de un centro con gran lista de espera, sea menor que cuando se analiza la supervivencia por protocolo, sólo en aquellos pacientes que efectivamente recibieron un trasplante^{41,63}.

Algunos autores han propuesto que algunos pacientes que sobrepasan moderadamente los criterios de Milán podrían beneficiarse de recibir un trasplante hepático^{60,64,65}. Uno de estos estudios, multicéntrico, realizado a nivel internacional, y que incluyó un número muy elevado de pacientes, diseñó a partir de sus datos, un modelo para predecir supervivencia, basado en el tamaño del nódulo principal, el número de nódulos, y la presencia o no de invasión microvascular en el explante⁶⁰. La conclusión del estudio es que a medida que nos alejamos del límite de los criterios de Milán, bien por aumento del tamaño o bien por aumento del número de nódulos, las cifras de supervivencia se van reduciendo, y en todos los casos, la presencia de invasión microvascular implica un peor pronóstico que aquellos con igual número de nódulos y tamaño, sin invasión microvascular. En el estudio se seleccionó un grupo de pacientes, que en ausencia de invasión microvascular, y que sobrepasaban los criterios de Milán según la regla denominada *Up-To-Seven* (la suma del número de nódulos más el tamaño del nódulo mayor en centímetros, ha de ser como máximo siete), tenían una supervivencia comparable a la de los pacientes dentro de los criterios de Milán. Dado que hasta el momento es imposible predecir la presencia de invasión micro-

vascular antes del análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica, y que esta invasión aumenta a medida que aumenta el tamaño tumoral, resulta imposible realizar una estimación pronóstica precisa por encima de los criterios de Milán. Además dado el problema de la escasez de órganos, aunque individualmente algunos pacientes que sobrepasan estos criterios podrían mejorar su pronóstico, el impacto que tendría en el total de años de vida ganados sobre el conjunto de pacientes en lista de trasplante hace que la expansión no se acepte en el momento actual.

Para aumentar la cantidad de órganos donantes hay varias estrategias como el uso de órganos marginales (donantes de edad avanzada, o con esteatosis, o infectados por VHC para receptores VHC+, o la donación de corazón parado), el trasplante dominó, la *split*, o el trasplante hepático de donante vivo (THDV).

De todas estas alternativas la que mayor interés despierta es el THDV ya que podría suponer una fuente ilimitada de órganos.

La aplicabilidad de este tipo de donación está limitada por su alta complejidad técnica que requiere un entrenamiento especializado por el equipo quirúrgico.

Su aplicabilidad es baja llegando a realizarse en menos del 20% de los casos que llegan a evaluarse⁶⁶. Los resultados de supervivencia del THDV para el CHC son similares a los obtenidos con donación de cadáver cuando el CHC se limita a los criterios de Milán⁶⁷.

Dado que con este tipo de donación la inclusión de pacientes con CHC con criterios expandidos no tiene una repercusión sobre el resto de pacientes en lista, en algunos centros se está evaluando esta modalidad como tratamiento para esta indicación. Se ha de tener en cuenta que no sólo entra en juego la seguridad del receptor, sino también la seguridad del donante que puede presentar complicaciones en cerca del 40% de los casos, fundamentalmente complicaciones infecciosas (10-12%) y biliares (3,5-9%), con una mortalidad inferior al 1%^{68,69}.

Para optimizar la adjudicación de órganos, desde 2002 se utiliza el sistema MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) en la mayoría de centros trasplantadores. Este sistema de puntos, predice el riesgo de mortalidad a tres meses en pacientes con cirrosis avanzada⁷⁰, pero no sirve para predecir mortalidad o riesgo de ser excluido de la lista para pacien-

tes con hepatocarcinoma y buena función hepática y renal. Por este motivo para pacientes con CHC se utilizan reglas de priorización en función del riesgo que tienen de progresión, asignando una cantidad de puntos definida, de manera que tengan las mismas oportunidades de recibir un trasplante en función de ese riesgo, que los pacientes sin CHC.

La recurrencia tras el trasplante para pacientes dentro de los criterios de Milán, es inferior a la de la resección, y oscila en torno al 5-15% en la mayoría de series^{60,61}. Al igual que sucede con la cirugía, no hay un tratamiento adyuvante que haya demostrado una reducción en la probabilidad de recurrencia. En este sentido, la inmunosupresión con inhibidores de mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), parece una opción prometedora ya que han demostrado tener un papel en estudios *in vitro*⁷¹ e *in vivo*⁷². En el momento actual hay estudios evaluando su beneficio en el trasplante hepático en humanos, pero hasta la fecha, no puede recomendarse su uso de forma sistemática para esta finalidad.

En cuanto al tratamiento neoadyuvante, no se ha evaluado ningún tratamiento en estudios aleatorizados y controlados, pero dados los elevados tiempos de espera y la probabilidad de progresión en lista, es una práctica habitual el realizar tratamiento, fundamentalmente con ablación percutánea o TACE. Estudios de cohortes y de coste-eficacia indican que realizar tratamiento neoadyuvante con TACE o ablación percutánea cuando el tiempo de espera estimado hasta el trasplante sobrepasa los seis meses es coste-efectivo^{73,74}.

Un concepto controvertido es el llamado *downstaging*, que consiste en aplicar tratamiento a pacientes que exceden los criterios de Milán y en caso de conseguir reducción tumoral que sitúe al paciente dentro de los criterios de Milán, de forma mantenida trasplantar al paciente. Ello persigue seleccionar una subpoblación con CHC de perfil menos maligno, ya que los mas agresivos progresarán a pesar del tratamiento. Algunos autores han comunicado resultados muy prometedores (supervivencia a cuatro años del 69,3%)⁷⁵, pero nuevamente, la escasez de órganos hace que no pueda recomendarse de forma generalizada.

Ablación percutánea

Para aquellos pacientes en estadio inicial (BCLC A) que no son candidatos a resección o trasplante, la ablación tumoral mediante técnicas basadas en la modificación de la temperatura (calor: radiofre-

cuencia, microondas; frío: crioablación) o inyección de sustancias (etanol, ácido acético), ha demostrado ser útil en el control de la enfermedad con pocos efectos secundarios.

Entre estas técnicas, las más empleadas y de las que existe más información, son la inyección percutánea de alcohol (PEI, de sus siglas en inglés *Percutaneous Ethanol Injection*) o la ablación mediante ondas de radiofrecuencia (RFA: *RadioFrequency Ablation*).

Ambas técnicas son igualmente eficaces para tumores de hasta 2 cm, consiguiendo ablación completa en más del 90% de los mismos⁷⁶. Para tumores mayores de 2 cm, fundamentalmente por encima de los 3 cm, la RFA consigue mejores tasas de respuesta completa y una mejor supervivencia⁷⁷, situándola como técnica de elección. La PEI, sin embargo, sigue teniendo su papel, no sólo en las localizaciones de riesgo, donde la RFA podría provocar daño por calor, sino también en lesiones adyacentes a grandes vasos. En estos casos, la eficacia de la RFA es inferior, debido a la imposibilidad de obtener la temperatura necesaria para la ablación por disipación del calor.

La recurrencia con el tratamiento percutáneo es tan alta como con la cirugía, habiéndose comunicado tasas de hasta el 80% a los cinco años⁷⁸.

Un caso especial es el de aquellos pacientes con un tumor de hasta 2 cm, no candidato a trasplante. La alta probabilidad de obtener una respuesta completa con la ablación percutánea, y la menor probabilidad de diseminación de tumores en este estadio, plantea la cuestión de si el tratamiento percutáneo podría ser de elección en lugar de la cirugía. En los últimos años, se han publicado series con datos de supervivencia similares a los obtenidos con cirugía, con menores efectos adversos⁷⁹⁻⁸¹. El único beneficio que ofrecería la cirugía sería la probabilidad de analizar el riesgo de recurrencia basado en la anatomía patológica. En pacientes no candidatos a trasplante, esta información no modificará nuestra actitud terapéutica (no podrá realizarse trasplante hepático *ab initio*) por lo que realizar ablación percutánea ofrecerá la misma supervivencia con menor morbilidad y coste. Esto ha motivado la última modificación del algoritmo de clasificación y tratamiento del BCLC (figura 3)³⁵.

Quimioembolización

En los pacientes con estadio intermedio (BCLC B) la quimioembolización ha demostrado aumentar la supervivencia³⁶. Se trata de una técnica en la que se administra quimioterapia por vía intraarterial con embolización de la arteria nutricia tumoral. Los agentes quimioterápicos más usados son doxorubicina y cisplatino, mezclados con lipiodol, seguidos de material embolizante, habitualmente espongos-tán⁸². Progresivamente está aumentando el uso de DC Bead[®], unas partículas embolizantes con capacidad para administrar el agente quimioterápico de forma retardada, de manera que la concentración de quimioterapia en la circulación sistémica se reduce significativamente y disminuyen los efectos adversos^{83,84}.

Recientemente *The Cochrane Collaboration* evaluó el papel de la TACE en otro metaanálisis⁸⁵. En su informe concluye que no existe suficiente nivel de evidencia para establecer que la TACE ofrece un beneficio en términos de supervivencia. Este análisis, no obstante, incluye estudios que no fueron diseñados para comparar la TACE frente a ningún tratamiento y excluye estudios positivos por supuesto sesgo, por lo que su conclusión no es sólida. La TACE mejora la supervivencia en aquellos pacientes asintomáticos, con función hepática preservada y sin evidencia de enfermedad extrahepática ni invasión vascular.

Otros tratamientos loco-regionales.

Radioembolización

La radioembolización es un tratamiento experimental que consiste en la administración de partículas radiactivas por vía intraarterial, que quedan impactadas en la microcirculación tumoral.

Se han empleado varios isótopos como el yodo-131, renio-188 o el itrio-90. El más empleado es el itrio-90, que es un emisor de radiación β , con corto rango de acción (2,5 mm). Puede encontrarse en dos formas: microesferas de vidrio (TheraSphere[®]) o microesferas de resina (SIR-Spheres[®]). El perfil de seguridad es aceptable y en ocasiones se consiguen respuestas radiológicas muy llamativas⁸⁶. El beneficio que ofrece la radioembolización en la supervivencia no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados, comparándose con otros tratamientos o frente a tratamiento de soporte, pero de acuerdo con los datos encontrados en la literatura.

tura, parece que podría tener una supervivencia similar a la obtenida tras TACE o sorafenib^{87,88}.

Tratamientos sistémicos

La quimioterapia sistémica no ha demostrado ser eficaz como tratamiento para el CHC¹⁶. El estudio de las vías moleculares implicadas en el desarrollo del CHC ha llevado al desarrollo de moléculas específicas, dirigidas a bloquear estas vías a diferentes niveles. Únicamente el sorafenib ha demostrado tener un beneficio en términos de supervivencia en estadio avanzado^{37,38}. La mediana de supervivencia en este estadio es de unos 6-8 meses, y en los pacientes tratados con sorafenib se consigue aumentar hasta los 11 meses³⁷. Esta mejoría en la supervivencia se consigue gracias a un retraso en el tiempo de progresión sin reducción de la carga tumoral.

Otros muchos agentes han sido evaluados o están en evaluación ya sea en combinación con sorafenib, o como segundas líneas tras fracaso de éste⁸⁹ y es posible que en los próximos años el repertorio de fármacos útiles aumente.

Gracias a la mejoría tecnológica y al progresivo conocimiento de estas vías, se está trabajando para establecer una clasificación molecular de esta neoplasia. Se trata de un objetivo sumamente complejo ya que la expresión de las diferentes vías moleculares es heterogénea, y posiblemente se modifica a lo largo de la evolución del tumor. Sin embargo, los avances en este campo sugieren que en el futuro será posible caracterizar mejor los pacientes y de acuerdo a su perfil molecular indicar un tratamiento personalizado.

Prevención

Obviamente la mejor estrategia para disminuir la mortalidad por CHC es la prevención.

Evitar el contagio de las infecciones por los virus de las hepatitis es fundamental tal como lo ha demostrado la vacuna de la hepatitis B^{90,91}. También las mejoras en la esterilización del material reutilizable, la implementación de material desechable y los programas de administración de jeringuillas para los usuarios de drogas por vía parenteral, o preservativos, así como el cribado de infecciones virales en los donantes de sangre, son medidas útiles para prevenir contagios.

Las campañas de promoción de hábitos saludables, para reducir el consumo de alcohol, o prevenir la

obesidad y la diabetes, pueden reducir el riesgo de esteatohepatitis y progresión a cirrosis.

Unas mejores condiciones de almacenamiento de los alimentos podrían prevenir la contaminación por hongos productores de aflatoxinas.

Una vez adquirida una infección crónica por VHC o VHB, el tratamiento antiviral puede reducir el riesgo de progresión a cirrosis y probablemente reducir el riesgo de CHC. En el caso del VHC, el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de interferón pegilado en los no respondedores no ha demostrado ser útil en la prevención de complicaciones como el CHC⁹².

Hasta la fecha no existen otros fármacos que hayan demostrado utilidad para prevenir la aparición de CHC.

Bibliografía

1. Ferlay J, *et al*. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010.
2. Naugler WE *et al*. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007;317(5834):121-4.
3. Bosch FX *et al*. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
4. But DY, CL Lai, MF Yuen. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14(11):1652-6.
5. Fattovich G *et al*. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32(3):294-8.
6. Yang HI *et al*. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2437-44.
7. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect* 2010;118(6):818-24.
8. Fattovich G *et al*. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
9. Lok AS *et al*. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):138-48.
10. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51(1):307-28.

11. Velázquez RF *et al.* Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37(3):520-7.
12. Hassan MM *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36(5):1206-13.
13. Calle EE *et al.* Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38.
14. Wang C *et al.* Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2011.
15. Erez A *et al.* Insights into the pathogenesis and treatment of cancer from inborn errors of metabolism. *Am J Hum Genet* 2011;88(4):402-21.
16. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
17. Capocaccia R *et al.* Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1661-70; quiz 1660-1671.
18. Bosetti C *et al.* Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48(1):137-45.
19. Donato F *et al.* Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene* 2006;25(27):3756-70.
20. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(7):417-22.
21. Singal A *et al.* Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(1):37-47.
22. Miyazawa M *et al.* Alpha-fetoprotein-producing clear cell carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(6):555-7.
23. Lee IC *et al.* Correlation between clinical indication for treatment and liver histology in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a novel role of alpha-fetoprotein. *Liver Int* 2010;30(8):1161-8.
24. Di Bisceglie AM *et al.* Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43(3):434-41.
25. Chen JG *et al.* Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10(4):204-9.
26. Forner A *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(1):97-104.
27. Leoni S *et al.* The impact of vascular and non-vascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):599-609.
28. Khalili K *et al.* Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54(4):723-8.
29. Vilana R *et al.* Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010;51(6):2020-9.
30. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49(2):658-64.
31. Di Tommaso L *et al.* The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50(4):746-54.
32. Tremosini S *et al.* 1016 Diagnosis of hepatocellular carcinoma (hcc) \leq 2 cm: prospective validation of glypican 3, heat-shock protein 70 and glutamine synthetase staining in biopsy samples. *Journal of Hepatology* 2011;54:S404.
33. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-31.
34. Marrero JA *et al.* Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41(4):707-16.
35. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, In press.
36. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429-42.
37. Llovet JM *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
38. Cheng AL *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25-34.
39. Calvet X *et al.* Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west: a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):753-60.
 40. Imamura H *et al.* Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38(2):200-7.
 41. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30(6):1434-40.
 42. Ishizawa T *et al.* Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134(7):1908-16.
 43. Sala M *et al.* High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10(10):1294-300.
 44. Fuks D *et al.* 57 Benefit of resection of HCC followed by salvage transplantation in case of recurrence: An intention-to-treat analysis. *Journal of Hepatology* 2011;54:S26.
 45. Belli G *et al.* Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: short- and middle-term results. *Surg Endosc* 2007;21(11):2004-11.
 46. Zhou YM *et al.* Meta-Analysis of Laparoscopic Versus Open Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* 2011.
 47. Arii S *et al.* Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology* 2010;78(Suppl 1):125-30.
 48. Eguchi S *et al.* Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 2008;143(4):469-75.
 49. Wakai T *et al.* Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(4):1356-65.
 50. Shi M *et al.* Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245(1):36-43.
 51. Poon RT *et al.* Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg* 2000;231(4):544-51.
 52. Zhou WP *et al.* A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249(2):195-202.
 53. Hasegawa K *et al.* Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Hepatology* 2006;44(4):891-5.
 54. Lau WY *et al.* Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353(9155):797-801.
 55. Takayama T *et al.* Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9232):802-7.
 56. Muto Y *et al.* Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(24):1561-7.
 57. Breitenstein S *et al.* Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg* 2009;96(9):975-81.
 58. Miyake Y *et al.* Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17(4):287-92.
 59. Shen YC *et al.* Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010;52(6):889-94.
 60. Mazzaferro V *et al.* Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43.
 61. Jonas S *et al.* Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33(5):1080-6.
 62. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006;6(6):1416-21.
 63. Pelletier SJ *et al.* An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular car-

- cinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transpl* 2009;15(8):859-68.
64. Yao FY *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 2001;33(6):1394-403.
 65. Toso C *et al.* Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14(8):1107-15.
 66. Rimola A *et al.* Applicability of adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2005;43(1):104-9.
 67. Bhangui P, *et al.* Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology* 2011;53(5):1570-9.
 68. Ghobrial RM *et al.* Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135(2):468-76.
 69. Adcock L *et al.* Adult living liver donors have excellent long-term medical outcomes: the University of Toronto liver transplant experience. *Am J Transplant* 2010;10(2):364-71.
 70. Kamath PS *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.
 71. Schumacher G *et al.* Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells alone or combined with tacrolimus, while tacrolimus promotes cell growth. *World J Gastroenterol* 2005;11(10):1420-5.
 72. Piguet AC *et al.* Inhibition of mTOR in combination with doxorubicin in an experimental model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;49(1):78-87.
 73. Llovet JM *et al.* Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50(1):123-8.
 74. Majno P, Giostra E, Mentha G. Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: time for controlled trials? *Liver Transpl* 2007;13(11 Suppl 2): S27-35.
 75. Yao FY *et al.* Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 200;48(3):819-27.
 76. Livraghi T *et al.* Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47(1):82-9.
 77. Germani G *et al.* Clinical outcomes of radio-frequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52(3): 380-8.
 78. Lencioni R *et al.* Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234(3):961-7.
 79. Omata M *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1): S159-66.
 80. Sala M *et al.* Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40(6): 1352-60.
 81. Tateishi R *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103(6): 1201-9.
 82. Marelli L *et al.* Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(1):6-25.
 83. Varela M *et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46(3):474-81.
 84. Lammer J *et al.* Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009.
 85. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD004787.
 86. Kulik LM *et al.* Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47(1):71-81
 87. Salem R *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138(1): 52-64.
 88. Salem R *et al.* Radioembolization Results in Longer Time-to-Progression and Reduced Toxicity Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140(2):497-507 e2.

89. Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140(5):1410-26.
90. McMahon BJ *et al.* Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011.
91. Ni YH *et al.* Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132(4):1287-93.
92. Di Bisceglie AM *et al.* Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359(23):2429-41.