



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## GUÍAS Y CONSENSOS

# II Consenso mexicano de carcinoma hepatocelular. Parte II: tratamiento



L.E. Cisneros-Garza<sup>a,\*</sup>, M.S. González-Huezo<sup>b</sup>, C. Moctezuma-Velázquez<sup>c</sup>,  
L. Ladrón de Guevara-Cetina<sup>d</sup>, M. Vilatobá<sup>c</sup>, I. García-Juárez<sup>c</sup>, R. Alvarado-Reyes<sup>e</sup>,  
G.A. Álvarez-Treviño<sup>f</sup>, S. Allende-Pérez<sup>g</sup>, L. Bornstein-Quevedo<sup>h</sup>,  
G. Calderillo-Ruiz<sup>g</sup>, M.A. Carrillo-Martínez<sup>i</sup>, M. Castillo-Barradas<sup>j</sup>, E. Cerda-Reyes<sup>k</sup>,  
J.A. Félix-Leyva<sup>l</sup>, J.A. Gabutti-Thomas<sup>c</sup>, J. Guerrero-Ixtlahuac<sup>g</sup>,  
F. Higuera-de la Tijera<sup>m</sup>, D. Huitzil-Melendez<sup>c</sup>, E. Kimura-Hayama<sup>n</sup>,  
P.A. López-Hernández<sup>f</sup>, R. Malé-Velázquez<sup>o</sup>, N. Méndez-Sánchez<sup>p</sup>,  
M.A. Morales-Ruiz<sup>q</sup>, E. Ruíz-García<sup>g</sup>, J.F. Sánchez-Ávila<sup>r</sup> y L. Torrecillas-Torres<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>b</sup> Centro Médico Issemym, Metepec, Estado de México, México

<sup>c</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, México

<sup>d</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, CDMX, México

<sup>e</sup> Hospital San Vicente, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>f</sup> Unidad de Medicina de Alta Especialidad 25, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>g</sup> Instituto Nacional de Cancerología, CDMX, México

<sup>h</sup> InmunoQ, laboratorio de Patología, Inmunohistoquímica y Biología Molecular, CDMX, México

<sup>i</sup> Hospital San José Tec de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>j</sup> Centro Médico Nacional la Raza IMSS, CDMX, México

<sup>k</sup> Hospital Central Militar, CDMX, México

<sup>l</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, CDMX, México

<sup>m</sup> Hospital General de México, CDMX, México

<sup>n</sup> CTScanner Lomas Altas, CDMX, México

<sup>o</sup> Instituto de Salud Digestiva y Hepática SA de CV, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>p</sup> Fundación Clínica Médica Sur, CDMX, México

<sup>q</sup> Centro Oncológico Estatal Issemym, Toluca, Estado de México, México

<sup>r</sup> Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 4 de agosto de 2021; aceptado el 20 de enero de 2022

### PALABRAS CLAVE

Ablación local;  
Resección quirúrgica;

**Resumen** El carcinoma hepatocelular (CHC) se presenta cada vez más frecuentemente como una de las principales complicaciones de cirrosis, su principal factor de riesgo. La última década ha presentado modificaciones en su incidencia, relacionadas con una transición epidemiológica

\* Autor para correspondencia. Edificio Médico de Especialistas. Hidalgo 2532 Col Obispedo CP 64060 Monterrey NL. Teléfono: +8181430424 y 8130689718.

Correo electrónico: [laura.cisneros@yahoo.com](mailto:laura.cisneros@yahoo.com) (L.E. Cisneros-Garza).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.01.006>

0375-0906/© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Trasplante;  
Quimioembolización;  
Terapia sistémica

en la etiología de la cirrosis, con disminución en la prevalencia de hepatitis C y aumento en la etiología relacionada con la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA), además del desarrollo del CHC en hígado no cirrótico por EHNA. Se han identificado marcadores genéticos asociados a la enfermedad, así como avances en vigilancia y diagnóstico. Con relación al tratamiento, el perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas, tanto relacionadas con la resección como con el trasplante, y radiológicas en estadios curativos permite mejorar la supervivencia de los pacientes candidatos a este abordaje, y, finalmente, hay cambios radicales en el abordaje sistémico con expectativas mucho más optimistas cuando se comparan con lo disponible hace una década. Es por eso que la Asociación Mexicana de Hepatología decidió realizar el II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular, en el cual se hizo una revisión actualizada de la evidencia disponible nacional e internacional sobre la epidemiología, factores de riesgo, vigilancia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad; con el objetivo de ofrecer al médico mexicano una revisión actualizada sobre los diferentes tópicos de esta enfermedad. En esta segunda parte del documento se presentan los tópicos relacionados con el tratamiento del CHC.

© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Local ablation;  
Surgical resection;  
Transplantation;  
Chemoembolization;  
Systemic approach

## The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part II: Treatment

**Abstract** Hepatocellular carcinoma (HCC) is more frequently manifesting as one of the main complications of cirrhosis of the liver, its principal risk factor. There have been modifications in its incidence over the past decade, related to an epidemiologic transition in the etiology of cirrhosis, with a decrease in the prevalence of hepatitis C and an increase in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a cause, as well as the development of HCC in the non-cirrhotic liver due to NAFLD. Genetic markers associated with the disease have been identified, and surveillance and diagnosis have improved. Regarding treatment, surgical techniques, in both resection and transplantation, have advanced and radiologic techniques, at the curative stage of the disease, have enhanced survival in those patients. And finally, there have been radical changes in the systemic approach, with much more optimistic expectations, when compared with the options available a decade ago. Therefore, the *Asociación Mexicana de Hepatología* decided to carry out the Second Mexican Consensus on Hepatocellular Carcinoma, which is an updated review of the available national and international evidence on the epidemiology, risk factors, surveillance, diagnosis, and treatment of the disease, to offer the Mexican physician current information on the different topics regarding hepatocellular carcinoma. In this second part of the document, the topics related to the treatment of HCC are presented.

© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abordajes curativos

*Coordinador:* Dr. Mario Vilatobá.

*Participantes:* Ricardo Alvarado Reyes, Miguel Ángel Carrillo Martínez, Laura Torrecillas Torres, Eira Cerda Reyes, JA Gabutti Thomas.

25. *Todo paciente con carcinoma hepatocelular (CHC) que se trate con intento curativo con terapias ablativas térmicas (ablación con radiofrecuencia [ARF], microondas [MWA], crioterapia [Cri]), radioterapia intraarterial con itrio 90 (Y90) o hepatectomía, se le debe de realizar antes tomografía simple de tórax y gama grama óseo.*

*Acuerdo total 100%.*

Cualquier paciente con diagnóstico de CHC que sea contemplado para tratamiento con intento curativo, debe antes de estadificarse a través de estudios de imagen<sup>1</sup>. Los sitios

más frecuentes de metástasis extrahepáticas incluyen pulmón, hueso y ganglios linfáticos, aunque también se pueden presentar metástasis a nivel de glándulas suprarrenales y peritoneales<sup>2</sup>. Por lo tanto, además de la TAC trifásica de hígado y abdomen o la RM dinámica, se recomienda, por el sitio de metástasis más frecuente, la realización de tomografía simple de tórax y gammagrama óseo. Aunque el uso de la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa considerado de mucha ayuda para estadificar y diagnosticar diferentes tipos de tumores malignos, en el caso del CHC, la aportación de este estudio para detectar metástasis extrahepáticas es limitado, por su baja sensibilidad (64%) y su alto costo<sup>3,4</sup>.

26. *Las terapias ablativas térmicas están indicadas en el tratamiento con intento curativo del CHC en pacientes con cirrosis Child-Pugh A, MELD  $\leq 9$  y lesión  $\leq 3$  cm, especialmente en lesiones no periféricas.*

Totalmente de acuerdo 98.31%; parcialmente de acuerdo: 1.69%.

En las últimas 2 décadas, a nivel mundial ha habido un gran interés por las terapias ablativas locorregionales incluyendo ARF, MWA, Cri, inyección de alcohol, inyección de ácido acético, ultrasonido enfocado de alta intensidad y terapia térmica inducida por láser. Entre estas, la ARF ha sido la más ampliamente investigada y emerge hace varios años como una terapia muy útil para CHC  $\leq 3$  cm, en pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A, MELD  $\leq 9$ )<sup>5</sup>.

Más recientemente, otras terapias ablativas, como la MWA y la Cri, han demostrado buenos resultados gracias a avances tecnológicos. Varios estudios muestran que pueden ser tan efectivas como la resección quirúrgica y la ARF en el CHC  $\leq 3$  cm, con una supervivencia global de 60-80%<sup>6-9</sup>.

En un metaanálisis multicéntrico compararon ARF y resección hepática en pacientes con CHC y cirrosis Child-Pugh A. Se evaluó la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad, y no encontraron diferencia en sobrevida y sobrevida libre de enfermedad a 1 y 3 años<sup>10</sup>.

Zhang et al., en otro metaanálisis incluyó 5 estudios controlados no aleatorizados, de un total de 543 pacientes, 243 tratados con ARF y 300 con resección hepática, no encontraron diferencia en la tasa de sobrevida y recurrencia en tumores  $\leq 3$  cm. El grupo tratado con ARF mostró menos complicaciones<sup>11</sup>.

La revisión sistemática y metaanálisis de Tiong y Maddern incluye 43 artículos; se analizaron estudios aleatorizados controlados y estudios comparativos no aleatorizados, con seguimiento por más de 12 meses. No encontraron diferencia significativa en la tasa de sobrevida entre ARF y la resección hepática. Sin embargo, encontraron menos recurrencia en el grupo de resección hepática<sup>5</sup>.

Chen et al. reportaron, en un estudio prospectivo y aleatorizado, que la ARF era eficiente y comparable con hepatectomía en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en tumores  $\leq 3$  cm. Aunque la recurrencia fue mayor en el grupo de ARF, no hubo diferencia significativa en sobrevida<sup>12</sup>.

Por último, Pompili et al. incluyeron a 544 pacientes en 15 centros de Italia con cirrosis Child-Pugh A y CHC  $\leq 3$  cm (246 pacientes en el grupo de resección hepática y 298 en el grupo de ARF); a pesar de una mayor recurrencia local, la ARF mostró resultados comparables a la resección hepática<sup>13</sup>.

*27. Cuando los recursos no permitan realizar una ablación térmica o esta no sea técnicamente posible, las terapias ablativas químicas como el alcohol deben considerarse en el tratamiento con intento curativo del CHC, en pacientes con cirrosis Child-Pugh A, MELD  $\leq 9$  y lesión  $\leq 2$  cm.*

Acuerdo total: 96.15%; incierto: 3.85%.

La inyección percutánea de etanol absoluto es una técnica ablativa que tiene excelentes resultados en tumores  $\leq 2$  cm, alcanzado una necrosis completa en la mayoría de los casos<sup>14,15</sup>. En tumores  $> 2$  cm suelen existir septos fibróticos intralesionales que limitan la difusión del etanol, disminuyendo su eficacia<sup>16</sup>.

Esta técnica puede considerarse como una alternativa a las terapias ablativas térmicas en centros con recursos limitados<sup>14,15</sup>. La ablación química puede emplearse también en aquellos tumores cercanos a estructuras vasculares,

biliares o intestinales donde la ablación térmica puede causar daño colateral considerable<sup>14</sup>.

Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la ARF es superior a la ablación química con etanol: la tasa de respuesta completa es del 96% vs. el 88% y la sobrevida libre de enfermedad a 3 años es del 34-49% vs. el 12-43%<sup>17</sup>. Sin embargo, estos estudios incluyen CHC  $> 2$  cm.

En cuanto a recurrencia local, la ARF es superior al etanol (hazard ratio [HR]=0.38, IC del 95%: 0.15-0.96,  $p=0.040$ ), pero la recurrencia intrahepática a distancia no presenta diferencia entre ambas técnicas de ablación (HR=0.95, IC del 95%: 0.75-1.22,  $p=0.707$ ,  $I^2=0.0\%$ )<sup>18</sup>.

El perfil de seguridad de la ablación con etanol es alto. En una revisión sistemática de 4 estudios clínicos aleatorizados se observó un porcentaje mayor de complicaciones serias en el grupo de ARF vs. etanol, 3.7% vs. 1.5% (HR 2.04, IC del 95%: 0.81-5.15,  $p=0.059$ )<sup>18</sup>.

En la sobrevida global existe una ventaja menos clara de la ARF sobre el etanol. En un metaanálisis que incluye 8 estudios clínicos aleatorizados se determinó que la sobrevida global es superior en los pacientes tratados mediante una ARF como tratamiento de CHC (HR: 0.67, IC del 95%: 0.51-0.87,  $p<0.001$ )<sup>19</sup>. Sin embargo, esta diferencia no es significativa cuando se excluyen los estudios asiáticos, solo existe una tendencia en favorecer una mejor sobrevida en el grupo de ARF. Estos resultados son un reflejo de la heterogeneidad geográfica de la enfermedad.

Un aspecto técnico para considerar es el número de sesiones requeridas para alcanzar una necrosis tumoral completa, siendo para la ARF 1.1 vs. 5.4 para el etanol<sup>20</sup>. Ya que un número alto de sesiones puede comprometer la relación costo/beneficio de la ablación con etanol, es imperativo seleccionar al paciente de forma adecuada.

En conclusión, en centros con recursos limitados la ablación química con etanol con intento curativo puede llevarse a cabo en CHC  $< 2$  cm especialmente cuando técnicamente no es posible realizarse una ablación térmica. Su perfil de seguridad es alto. En cuestión de sobrevida global y recurrencia, la información actual es heterogénea y requiere mayor investigación, en especial en tumores pequeños.

*28. En pacientes Child-Pugh A o MELD  $< 9$ , la ablación térmica tiene los mismos resultados que la hepatectomía en el CHC  $< 3$  cm en términos de sobrevida global.*

Totalmente de acuerdo: 96.5%; parcialmente de acuerdo: 3.85%

La resección quirúrgica del CHC es el tratamiento ideal en un paciente con enfermedad temprana y una función hepática conservada. Sin embargo, hasta un 70% de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente<sup>21</sup>.

Una ablación térmica eficaz se alcanza en tumores  $< 3$  cm con morfología redonda/elíptica<sup>16</sup>. La mayoría de las agujas comerciales proporcionan un área de ablación con esta geometría con un diámetro de hasta 4-5 cm. Siempre se debe considerar un borde de ablación de seguridad de al menos 0.5 cm peritumoral.

Tres estudios clínicos aleatorizados<sup>17-19</sup> abren el debate sobre la superioridad de la cirugía vs. la ablación térmica, especialmente la ARF en estudios tempranos (tumor único  $< 3$  cm) y muy tempranos (tumor único  $< 2$  cm)<sup>22</sup>.

Los resultados de los 3 principales estudios clínicos aleatorizados más la información de 25 estudios no aleatorizados

fueron evaluados mediante un metaanálisis publicado en 2014<sup>23</sup>. En dicho estudio se determinó que no existe una diferencia significativa en sobrevida global a los 1, 3 y 4 años en pacientes con CHC < 3 cm posterior a una resección quirúrgica o ARF.

Sin embargo, los estudios no aleatorizados tienden a favorecer la cirugía en términos de sobrevida global. Esto explicado por el sesgo de selección existente. Los pacientes en mejores condiciones generales son candidatos preferentemente a tratamiento quirúrgicos, mientras que pacientes con una reserva hepática limitada o con comorbilidades importantes suelen recibir ablación como tratamiento de primera línea<sup>22</sup>.

En cuestión de seguridad y costo-efectividad, la ARF ha demostrado ser superior a la cirugía en el contexto de una enfermedad temprana<sup>23,24</sup>.

No existe una diferencia en la mortalidad intrahospitalaria entre ambos grupos<sup>23</sup>.

La tasa de complicaciones es menor en los pacientes tratados mediante una ARF vs. resección quirúrgica (5.9 vs. 34.6, riesgo relativo [RR], 0.18, IC del 95%: 0.06-0.53, número necesario para tratar = 4)<sup>23</sup>. Igualmente, la estancia hospitalaria en pacientes tratados mediante una ARF es en promedio 6.7 días menos que en una resección quirúrgica.

En conclusión, la ablación térmica, siendo la más estudiada la ARF, es igual de efectiva que la cirugía en el tratamiento del CHC temprano y muy temprano. Mantener esta equidad, seguridad y costo-efectividad depende de la adecuada selección de los casos a tratar mediante ARF, esto en función de la localización, la morfología y el tamaño del tumor<sup>24</sup>.

**29. La hepatectomía en CHC está indicada en pacientes con hígado sano, siempre y cuando el volumen hepático residual (VHR) sea  $\geq 30\%$ , considerando una mortalidad operatoria < 5%.**

Acuerdo total: 100%.

La incidencia del CHC en el hígado no cirrótico se estima alrededor del 15-20% de todos los CHC. La calidad «normal» del parénquima hepático no tumoral hace que el CHC en hígado no cirrótico sea una entidad diferente en cuanto a su epidemiología, presentación clínica, manejo y pronóstico<sup>25</sup>. La edad media es generalmente menos avanzada en pacientes no cirróticos que en cirróticos<sup>26</sup>. El CHC en hígados no cirróticos tiende a ser más grande en el momento del diagnóstico, ya que los pacientes no están inscritos en programas de vigilancia. La especificidad de las imágenes distintivas en hígados cirróticos (hipercaptación en fase arterial y lavado en fase venosa portal y tardía) no aplican en el contexto de un hígado sano. Por lo tanto, el diagnóstico de CHC en un paciente sin cirrosis requiere de biopsia y estudio histológico de la tumoración.

La resección hepática es el tratamiento de elección para el CHC en pacientes no cirróticos (5% de los casos en Occidente, 40% en Asia)<sup>27,28</sup> siempre y cuando se excluya enfermedad extrahepática mediante TAC toracoabdominal y gammagrafía ósea y se considere un VHR > 30%<sup>29,30</sup>. Es importante contemplar que es poco común que el CHC se presente en un hígado sin enfermedad subyacente, de ahí la importancia de evaluar la presencia de fibrosis, esteatosis o esteatohepatitis, en el paciente que se planea una resección, y en caso de duda es conveniente efectuar una biopsia

del tejido hepático no neoplásico previo al procedimiento<sup>31</sup>. De existir alteración en el parénquima hepático, obligará a considerar un remanente hepático mayor, dependiendo de la afectación hepática. De no contar el paciente con un VHR adecuado (> 30% del volumen hepático estándar [VHE]), se debe de considerar la embolización portal (EP) para crear hipertrofia del lóbulo sano<sup>32</sup>.

**30. La hepatectomía en CHC está indicada en hígado cirrótico, siempre y cuando el paciente se encuentre en Child-Pugh A, MELD  $\leq 9$ , el VHR sea  $\geq 50\%$  y no exista hipertensión portal, o esta no sea clínicamente significativa, considerando una mortalidad operatoria < 5%.**

Totalmente de acuerdo: 96.15%; parcialmente de acuerdo: 3.85%

La resección quirúrgica es el tratamiento de primera elección en pacientes cirróticos en etapa Child-Pugh A y suficiente reserva hepática funcional. Los criterios comúnmente aceptados y utilizados para la resección hepática son la etapa funcional Child-Pugh A, ECOG 0-2 (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group), el índice de retención del verde de indocianina (ICG-R15), la hipertensión portal, la bilirrubina sérica y el VHR<sup>33</sup>.

El ICG-R15 es utilizado ampliamente en Asia y cada vez más en instituciones en Europa. Se puede considerar una resección hepática mayor ( $\geq 3$  segmentos) cuando se tiene un ICG-R15  $\leq 10\%$ . Del mismo modo, en ausencia de hipertensión portal significativa y pacientes con un MELD  $\leq 9$ <sup>34</sup>. Este método actualmente no está disponible en México.

En lo que respecta al VHR, se recomienda que sea  $\geq 50\%$ , para lo cual se deben calcular el VHE y el VHR, este último se calcula a través de volumetría hepática en la tomografía. En el caso de que el VHR sea < 50% se cuenta con estrategias para estimular la hipertrofia del hígado como son: EP, ligadura portal, embolización de suprahepáticas y la partición hepática asociada a ligadura portal (ALPPS, por la sigla en inglés). Actualmente se considera la EP de primera elección por su menor morbimortalidad. Sin embargo, se reconoce la ALPPS como una estrategia que logra en un menor tiempo una hipertrofia considerable, pero con mayor morbimortalidad. Estudios multicéntricos han demostrado una mortalidad posterior a la resección hepática entre el 1 y el 5%, y una morbilidad del 30 al 40%. La sobrevida general y libre de enfermedad es del 46 al 69.5% y del 23 al 56.3%, respectivamente. La recurrencia a 5 años es del 43.7 al 77%, generalmente intrahepática<sup>32,35</sup>.

**31. En algunas ocasiones se pueden contemplar hepatectomías menores (1 o 2 segmentos) en pacientes con CHC e hipertensión portal, siempre y cuando las bilirrubinas totales sean  $\leq 2$  mg/dl y no exista ascitis clínicamente evidente.**

Totalmente de acuerdo: 92%; parcialmente de acuerdo: 8%.

A pesar de que actualmente se considera para hepatectomía a los pacientes cirróticos con Child-Pugh A y sin hipertensión portal clínicamente evidente, cada vez existen más publicaciones que cuestionan estos criterios de selección y proponen ampliar la indicación de cirugía en algunos casos, sin comprometer los resultados<sup>36</sup>. En estos pacientes la ascitis y un nivel de bilirrubina  $\geq 2$  mg/dl se consideran variables independientes de riesgo mayor de descompensación y falla hepática postoperatoria<sup>37</sup>, por lo que se deben seleccionar muy bien los casos. El Grupo Japonés

de Estudio del Cáncer Hepático y los criterios de Makuchi consideran que, aunque exista hipertensión portal, si el paciente no presenta ascitis evidente y la depuración del verde de indocianina es adecuada, se puede realizar una hepatectomía izquierda o derecha, siempre y cuando las bilirrubinas totales sean normales. Si estas se encuentran entre 1.1 a 1.5 mg/dl se puede realizar una hepatectomía lateral izquierda o derecha posterior. Cuando el nivel sérico de bilirrubina es de 1.6 a 1.9 mg/dl, solo se pueden realizar resecciones limitadas<sup>38</sup>.

32. *Está bien aceptada la hepatectomía por laparoscopia (HL) en tumores únicos localizados en la periferia, en especial en el lóbulo lateral izquierdo, demostrando una supervivencia global y una supervivencia libre de recurrencia similar a las hepatectomías abiertas.*

Totalmente de acuerdo: 96.15%; parcialmente de acuerdo: 3.85%.

Son muy escasos los estudios controlados y aleatorizados que comparan la HL vs. hepatectomía abierta (HA); sin embargo, la HL en CHC ha ganado terreno. El-Gendi et al., hicieron un estudio controlado y aleatorizado entre HA vs. HL. Con 25 pacientes por grupo, encontraron que el tiempo quirúrgico y la estancia intrahospitalaria eran mejores en la HL con diferencia significativa y que las complicaciones quirúrgicas y los requerimientos transfusionales no mostraron diferencias. Después de una media de seguimiento de 34.43 meses (31.67-38.60), la HL consiguió un resultado oncológico adecuado al compararla con la HA. La supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años fue del 88 y el 59% en el grupo de HL y del 84 y el 54% en el grupo de HA ( $p=0.9$ )<sup>39</sup>.

En el segundo Consenso Internacional de Hepatectomía Laparoscópica, los expertos que participaron validaron la HL para resecciones menores. En la actualidad, las resecciones para CHC situados en los segmentos periféricos, en especial en el lóbulo lateral izquierdo, se realizan de manera laparoscópica en la mayoría de los centros de cirugía hepatobiliar<sup>40</sup>.

Por ahora, los límites de la HL están aún por definirse, especialmente en hepatectomías mayores y complejas.

Los beneficios de la laparoscopia son el efecto hemostático del neumoperitoneo, el incremento en la visibilidad por la magnificación, la disminución del requerimiento de líquidos, evitar incisiones abdominales grandes, menor manipulación y menor afectación respiratoria. Todos estos factores contribuyen a los mejores resultados observados en pacientes con CHC y cirrosis, con menor frecuencia de descompensación y formación de ascitis<sup>41</sup>.

En un metaanálisis reciente, se analizaron 51 estudios retrospectivos que compararon la HL vs. la HA en 6,812 pacientes<sup>42</sup>. La HL se asoció con un menor sangrado, morbimortalidad a 30 días y menor tiempo de estancia hospitalaria. La resección R0 (resección con márgenes microscópicos negativos) fue comparable entre los grupos y, además, existió una tendencia de menor recurrencia y una supervivencia más prolongada con la HL.

Estudios prospectivos, aleatorizados para HL por metástasis colorrectales, demostraron en hepatectomías menores una menor morbilidad<sup>43</sup>. En la actualidad, hay estudios similares para CHC que están en proceso.

33. *La principal limitante de las terapias ablativas térmicas y la resección hepática en pacientes con cirrosis y CHC es*

*la recurrencia, con una supervivencia libre de recurrencia del 20 al 25% a 10 años.*

Totalmente de acuerdo: 92.31%; parcialmente de acuerdo: 7.69%.

En pacientes con función hepática preservada (Child-Pugh A, MELD  $\leq 9$  y sin hipertensión portal clínicamente evidente) pueden ser llevados a hepatectomía o alguna terapia termoablativa (ARF) en tumores  $\leq 3$  cm. Sin embargo, después de estos tratamientos la recidiva tumoral es del 50-70% a 5 años. Por lo que, aunque posible, es difícil considerar a un paciente con cirrosis y resección del CHC como curado. En la base de datos del Registro Nacional de Japón se analizó a 20,811 pacientes con CHC que fueron llevados a cirugía con intento curativo y encontraron que la supervivencia libre de recurrencia a 10 años fue del 22.4%. Un número pequeño de pacientes ( $n=281$ ) estaban libres de recurrencia después de 10 años. De este grupo, el 83% presentaba un tumor  $< 5$  cm, el 91% eran tumores únicos, el 61.3% moderadamente diferenciados y el 98.6% no mostró invasión vascular o metástasis intrahepáticas. Cuando se comparó el grupo libre de recurrencia a 10 años con un grupo ( $n=918$ ) que falleció dentro de los primeros 5 años, se encontró en el análisis multivariado que la diferenciación tumoral era el predictor más importante de muerte por recurrencia del CHC dentro de los primeros 5 años, ya que los tumores pobremente diferenciados tenían un riesgo de mortalidad 3.33 veces mayor<sup>44</sup>.

Otro estudio italiano, retrospectivo y multicéntrico, evaluó el resultado a largo plazo de pacientes con CHC  $\leq 3$  cm tratados con resección hepática. En 588 pacientes de 8 centros, encontraron microsatelitosis en el 23% e invasión microvascular en el 37%. La supervivencia global fue del 52.8 y el 20.3%, y una supervivencia libre de enfermedad del 32.4 y el 21.7% a los 5 y 10 años, respectivamente. La microsatelitosis fue el único factor independiente a una pobre supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad<sup>45</sup>.

La extensión de la resección quirúrgica (resección anatómica [RA] vs. resección no anatómica) sigue siendo un tema de debate. Teóricamente, la RA se considera más eficaz en términos oncológicos y de erradicación de micrometástasis<sup>46,47</sup>.

34. *Si existe recurrencia después de la hepatectomía o la terapia ablativa térmica con intento curativo, el paciente puede ser contemplado para trasplante hepático de salvamento (TS), siempre y cuando cumpla los criterios de Milán o UCSF (criterios de la Universidad de California en San Francisco) y alfafetoproteína (AFP)  $< 1,000$  ng/ml, con una sobrevida similar que en los pacientes con trasplante hepático inicial.*

Totalmente de acuerdo: 92.31%; parcialmente de acuerdo: 7.69%.

En pacientes que presentan recurrencia después de un tratamiento con intento curativo, pueden ser considerados para un TS. Esta modalidad puede utilizarse en entre el 50 y el 60% de los casos, con una supervivencia con intención de tratamiento  $> 80\%$  a 10 años en los pacientes que no recurren o que son tratados con TS<sup>48</sup>. Es importante mencionar que un CHC en estadio temprano reseccionado predice mayor éxito en el TS<sup>49</sup>. Pacientes con un tumor único  $< 3$  cm tiene un 10-30% posibilidades de recurrencia fuera de

criterios de Milán y, por lo tanto, la mayoría serán candidatos a TS<sup>50</sup>. Un metaanálisis encontró una mejor supervivencia a 5 años post-TS comparada con trasplante hepático (TH) inicial y concluyeron que el TS pudiera ser una mejor estrategia para el CHC que recurre en pacientes con función hepática adecuada elegibles para resección de manera inicial<sup>51</sup>. Realizar el TH después de resección de un tumor de alto riesgo (invasión microvascular o satelitosis)<sup>52</sup>, sin esperar la recurrencia, requiere de validación con otros estudios.

35. *El TH se debe de realizar en pacientes con CHC en criterios de Milán o UCSF y AFP < 1,000 ng/ml, previo tratamiento locorregional y una espera de 3 a 6 meses.*

Totalmente de acuerdo: 96.15%; parcialmente de acuerdo: 3.85%.

Los criterios de Milán (una lesión  $\leq$  5 cm o 3 lesiones ninguna > 3 cm) publicados por Mazzaferro et al. en 1996<sup>53</sup> han sido los criterios más recomendados de manera internacional. Cuando se cumplen, los resultados a 4 años son excelentes, con una supervivencia del 85% y una recurrencia de tan solo el 8%. Sin embargo, el deseo de extenderlos ha provocado una serie de propuestas en distintos centros a nivel mundial<sup>54</sup>.

Los más validados de estos criterios extendidos, tanto por imagen como por patología, han sido los criterios de UCSF<sup>55</sup>. Con estos criterios (una lesión  $\leq$  6.5 cm o 3 lesiones  $\leq$  4.5 cm cada una, y que sea el volumen tumoral total  $\leq$  8 cm), la sobrevida libre de recurrencia a 5 años fue del 80% y en la actualidad son utilizados en gran número de centros a nivel mundial.

Cada vez es más reconocido que la evolución postrasplante en el CHC dependerá en gran medida de la biología tumoral, de tal manera que un abordaje del número y el tamaño de los tumores es incompleto y, por lo tanto, recientemente los marcadores biológicos como la AFP, AFP-L3 y desgamma-carboxi-protrombina han tomado una mayor relevancia<sup>56-58</sup>.

De estos biomarcadores, la AFP es la más utilizada en la actualidad para determinar el pronóstico del CHC post-TH. Una AFP > 1,000 ng/ml sin respuesta a tratamiento locorregional está asociada con una menor supervivencia en pacientes con CHC e idealmente la AFP debe de ser < 500 ng/ml después de tratamiento<sup>59,60</sup>.

Otro de los subrogados de la biología tumoral es la respuesta a las terapias locorregionales (quimioembolización intrarterial [QEIA] Y90 o ARF). Los pacientes que con progresión a pesar de la terapia locorregional tienen un peor pronóstico vs. los que responden<sup>61,62</sup>. La evidencia es cada vez mayor de que el TH por CHC presentará una buena evolución cuando existe una buena respuesta con las terapias locorregionales, en tumores dentro de los criterios de Milán o dentro de los criterios de UCSF, dando un periodo de espera de por lo menos 3 meses después de la terapia locorregional<sup>63</sup>.

En la actualidad todo paciente dentro de criterios de Milán o UCSF que presente una AFP < 1,000 ng/ml se podrá trasplantar después de terapia locorregional y un periodo de espera de 3-6 meses.

36. *Los pacientes en criterios de Milán y UCSF, con AFP < 1,000 ng/ml y después de terapia puente, con espera de 3 a 6 meses, deberán de priorizarse en la lista de espera con un MELD de 22.*

Totalmente de acuerdo: 84.62%; parcialmente de acuerdo: 11.54%; incierto: 3.85%.

Los pacientes con CHC registrados para TH normalmente reciben puntos de excepción ya que generalmente están compensados de la función hepática y tienen un MELD bajo. El ajuste también se debe de hacer dependiendo de la proyección del riesgo de progresión tumoral en la lista de espera.

En Estado Unidos, al inicio, los puntos de excepción para CHC le dieron una mayor ventaja de trasplantarse a estos pacientes sobre los que no presentaban CHC<sup>64</sup>; este sistema ya no está vigente, por lo que la política de excepción se ha modificado varias veces con el paso del tiempo para hacerlo los más equitativo posible entre las diferentes regiones. Últimamente se ha incluido una espera mandatoria en todo paciente con CHC de 6 meses antes de recibir puntos de excepción y posterior a este periodo de espera se le asignará un MELD de 28 y se incrementará cada 3 meses hasta llegar a un tope de 34<sup>65</sup>.

Una forma de calcular las excepciones del MELD en CHC para enlistar a un paciente es con lo que se conoce como MmaT-3, que consiste en contemplar todos los TH realizados en 250 millas náuticas del programa en los últimos 365 días y con esto calcular una mediana de MELD y asignarlo al paciente con CHC.

En nuestro país, la escasez de reportes de resultados no permite contar con la información suficiente para emitir una política clara. Sin embargo, se cuenta con algunas publicaciones que permiten conocer el promedio de MELD con que trasplantan algunos centros en el país, que es entre 19 a 22<sup>66</sup>. Pareciera entonces que una excepción de MELD en pacientes con CHC de 22 después de un mínimo 3 meses de espera postrasplante locorregional es equitativa y adecuada.

El incrementar puntos cada 3 meses pareciera un tema también controversial y no se cuenta con evidencia para tomar una decisión al respecto. Sin duda, el contar con políticas nacionales en este sentido es un problema pendiente para los pacientes con CHC, ya que en la actualidad cada centro de trasplante hepático decide qué criterios deben de considerar y si priorizan o no a estos pacientes.

37. *Se podrá contemplar para TH a pacientes que se encuentren fuera de criterios de Milán o de UCSF, siempre y cuando se cumpla el protocolo de disminución del estadificación (DE) de la UCSF y una AFP < 1,000 ng/ml.*

Totalmente de acuerdo: 96%; parcialmente de acuerdo: 4%.

La DE consiste en utilizar terapias locorregionales (QEIA y más recientemente radioembolización con Y90)<sup>67</sup> para reducir el tamaño del tumor hasta que el tumor es viable este dentro de ciertos criterios. La mayoría de los estudios consideran que deben de quedar dentro de criterios de Milán<sup>68</sup>. El principio de la DE es servir como una herramienta de selección para pacientes con CHC que están fuera de criterios de Milán y de UCSF, y que si responden al tratamiento se podrán trasplantar con buenos resultados. Inicialmente, se observó que los pacientes que eran llevados a criterios de Milán con DE, presentaban la misma evolución que los pacientes que siempre estuvieron en criterios de Milán<sup>69,70</sup>. Estados Unidos adoptó como política de la DE a los pacientes que cumplen con el protocolo de los criterios de UCSF para DE<sup>69</sup>. El protocolo consiste en una sola lesión  $\leq$  8 cm, o 2-3 lesiones

< 5 cm con un diámetro tumoral total  $\leq$  8 cm, o 4-5 lesiones todas  $\leq$  3 cm con un diámetro total  $\leq$  8 cm y con un periodo mínimo de observación de 3 meses. Por el riesgo de descompensación de la función hepática, se recomienda este tratamiento en pacientes en Child-Pugh A o B y bilirrubinas totales  $\leq$  3 mg/dl<sup>67</sup>.

El incluir para DE a pacientes con tumores fuera de los criterios de UCSF, conocidos como «all comers», ha mostrado que los resultados no son tan favorables como en pacientes que siempre estuvieron en Milán o con los que sí cumplían con dicho protocolo. Mehta et al. reportaron una supervivencia a 3 años de los pacientes con criterios de Milán del 83% comparados con los que se llevaron a DE con el protocolo antes mencionado, del 79%. En contraste, la supervivencia a 3 años fue significativamente menor, del 71% en los «all comers»<sup>71</sup>. Por lo tanto, es necesario por ahora contar con más evidencia que justifique el aceptar a TH a los pacientes con CHC fuera de los criterios de UCSF para DE.

38 En la actualidad, no existe beneficio de recibir adyuvancia posterior a ARF, hepatectomía o TH.

Totalmente de acuerdo: 96.15%; parcialmente de acuerdo: 3.85%

A pesar de que la recurrencia en las resecciones hepáticas por CHC pueden ser tan altas como 70% a 5 años<sup>72</sup>, en la actualidad no existe ninguna terapia adyuvante aceptada de manera generalizada y, por lo tanto, no hay ninguna recomendación en las guías americanas y europeas para el estudio del hígado<sup>33,73</sup>. Existen algunos estudios realizados con diferentes tratamientos, incluyendo sorafenib (SOR)<sup>74</sup>, sin lograr demostrar un beneficio en la supervivencia libre de recurrencia. Con el advenimiento de los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales anti-PD-1, esto podría cambiar<sup>75</sup>.

En el caso de TH, salvo las modalidades mencionadas de terapias ablativas, no existe tampoco ningún estudio que demuestre beneficio de dar adyuvancia de manera sistémica. Un estudio en fase III, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con SOR + QEIA o QEIA + placebo como terapia neoadyuvante, no demostró beneficio<sup>76</sup>.

39. En la actualidad, no existe evidencia suficiente para decidir utilizar una inmunosupresión específica en pacientes post-TH por CHC.

Totalmente de acuerdo: 96.15%; parcialmente de acuerdo: 3.85%.

Estudios experimentales han demostrado que los inhibidores de calcineurina promueven la formación de tumores<sup>77</sup>. Además, existen estudios observacionales y retrospectivos que muestran que tanto el tacrolimús como la ciclosporina, especialmente en niveles altos, incrementan la recurrencia del CHC<sup>78,79</sup>.

Los inhibidores de mTOR (imTOR) —sirolimús y everolimús—, además de su efecto inmunosupresor, tienen como blanco algunas vías utilizadas por el CHC y han demostrado propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas<sup>80</sup>. En estudios retrospectivos y algunos metaanálisis los pacientes que reciben inmunosupresión con imTOR tienen menos riesgo de desarrollo de recurrencia del CHC<sup>81,82</sup>. Sin embargo, no existe evidencia que muestre que el CHC sea realmente sensible a imTOR en pacientes no trasplantados, inclusive con dosis mayores a las usadas en postrasplantados<sup>83</sup>. En pacientes trasplantados solo existe

un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, que compara inmunosupresión con sirolimús vs. inmunosupresión libre de sirolimús en TH por CHC. Después de 5 años de seguimiento, no existió diferencia en la sobrevida global ni en la supervivencia libre de recurrencia y paradójicamente se encontró que los pacientes de bajo riesgo (siempre en criterios de Milán) presentaban cierto beneficio al recibirlo. En un consenso reciente de la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático (ILTS), se hace referencia a que, aunque los estudios retrospectivos favorecen al uso de imTOR, no existe evidencia para recomendar un tipo específico de inmunosupresión en pacientes que van a TH por CHC. Se recomienda utilizar inhibidores de calcineurina en niveles < 10 ng/ml de tacrolimús y ciclosporina < 300 ng/ml<sup>84</sup>.

## Abordajes no curativos

Coordinador: Ignacio García-Juárez.

Participantes: Jorge Guerrero Ixtlahuac, Erika Ruíz-García, David Huitzil Melendez, Mauricio Castillo Barradas, Silvia Allende Pérez, Jesús A Félix Leyva, Guillermo Alberto Álvarez Treviño.

40. La terapia locorregional para CHC no curativa con mayor impacto es la embolización transarterial (ETA).

Totalmente de acuerdo: 100%.

Las terapias intervencionistas no curativas que existen para el manejo del CHC son la ETA sin o con quimioterapia intraarterial (ETA y QEIA, respectivamente), la radioembolización transarterial con Y90, la radioterapia estereotáctica de cuerpo (SBRT, por sus siglas en inglés) y la combinación con quimioterapia sistémica<sup>85</sup>.

Se recomienda el uso de terapias locorregionales (solas o combinadas) para el CHC sobre el tratamiento conservador en pacientes con tumores mayores de 3 cm, enfermedad multinodular (> 4 nódulos), sin invasión vascular ni enfermedad extrahepática, con un estado funcional conservado ECOG 0 y función hepática estable Child-Pugh A<sup>86,87</sup>.

Diferentes estudios, incluidos un metaanálisis en el que se incluyeron 55 ensayos clínicos controlados y aleatorizados con un total de 5,763 pacientes con función hepática estable y CHC irreseccable, han demostrado que los diferentes métodos de embolización lograron una mejor supervivencia cuando fueron comparados con el grupo control (HR 0.42)<sup>88</sup>.

Las terapias más utilizadas en nuestro país son la ETA y QEIA, aunque no existe preferencia por alguna; la elección se basa en la experiencia del radiólogo intervencionista. De acuerdo con los diferentes estudios, no existe una superioridad de la QEIA vs. la ETA, y una revisión sistemática con 6 ensayos clínicos controlados con un total de 676 pacientes no se demostró diferencia en la supervivencia a 3 años (RR: 0.97, 0.74-1.27, p=0.81) entre ambas estrategias; tampoco se demostró una diferencia en la progresión libre de enfermedad (p=0.40). Lo que sí se observó fue una mayor toxicidad en el tratamiento con QEIA (RR: 1.44, 1.08-1.92, p=0.01); sin embargo, una de las limitaciones de estos estudios es que los resultados pueden estar afectados por la heterogeneidad en las diferentes técnicas de QEIA<sup>89</sup>.

41. Otras terapias locorregionales en desarrollo son radioembolización transarterial con Y90, SBRT, entre otras.

Totalmente de acuerdo: 96%; parcialmente de acuerdo: 4%.

En cuanto a la supervivencia global, no existen diferencias significativas en cuanto al tipo de terapia locorregional administrada, cuando se comparan QEIA con partículas liberadoras de fármacos (QEIA-PLF), Y90 y ETA (OR: 0.85-1.65); igualmente la elección queda en la experiencia del radiólogo intervencionista o el protocolo de cada centro hospitalario. Se estima una supervivencia global media de 20.8 meses en pacientes tratados con ETA, 18.1 meses en pacientes con QEIA y 20.6 meses en pacientes con QEIA-PLF<sup>88</sup>.

La QEIA-PLF en comparación con la QEIA convencional logra una alta concentración del fármaco limitada al espacio intratumoral, lo que condiciona una mejor respuesta local, una menor tasa de recurrencia y finalmente una menor toxicidad hepática y sistémica<sup>90,91</sup>.

La radioembolización transarterial con Y90 no se recomienda como terapia de primera línea para el tratamiento del CHC en estadios intermedios o avanzados. A pesar de que hay estudios en fase II y III que han mostrado retrasar la progresión tumoral con menor número de efectos adversos, no se ha demostrado un incremento en la supervivencia global en comparación con la terapia sistémica con SOR<sup>90</sup>. El Y90 está indicado en pacientes con trombosis venosa portal debido a su mecanismo de acción, el cual condiciona mínimos efectos isquémicos. Y90 es una terapia utilizada para el tratamiento del CHC en pacientes en estadio intermedio o avanzado con poca tolerancia al manejo con QEIA o SOR. Su mecanismo de acción se basa en un tratamiento intraarterial con esferas de Y90 emisoras de radiación  $\beta$ , pero, a diferencia de la QEIA, no tiene efecto isquémico. La penetración de la radiación es de 2.5 mm, evitando el daño al parénquima hepático adyacente<sup>92</sup>. Una de las ventajas de la radioembolización con Y90 en comparación con la QEIA y QEIA-PLF es que genera necrosis tumoral más extensa sin condicionar isquemia; esto disminuye el riesgo de progresión local, es superior para lograr la disminución tumoral e induce hipertrofia hepática compensatoria<sup>93</sup>. Para la optimización de los resultados, se recomienda realizar seguimiento y evaluar una nueva sesión, ya que se puede lograr un mayor impacto en las tasas de respuesta parcial y respuesta completa en comparación con los pacientes que se someten a una sola sesión.

En cuanto a resultados, las terapias embolizantes (ETA, QEIA, QEIA-PLF) presentan una respuesta parcial en aproximadamente el 53% después de una sola sesión y hasta un 87.3% con sesiones repetidas<sup>94</sup>. El retratamiento con 2 y 3 sesiones de QEIA en lesiones de menores de 5 cm muestra una respuesta completa del 55 y el 40%, respectivamente, y para lesiones mayores de 5 cm el retratamiento con 2 y 3 sesiones logra una respuesta completa del 25 y el 2%, respectivamente<sup>91</sup>.

Se recomienda el uso de terapias combinadas locorregionales para el tratamiento de lesiones mayores de 3 cm. La combinación de la ARF con la QEIA se justifica debido a la limitación en el control tumoral de la ablación en lesiones mayores a 3 cm. Un metaanálisis de 8 ensayos clínicos, controlados y aleatorizados, en pacientes con lesiones mayores de 3 cm mostró una mayor tasa de supervivencia en el grupo de terapias combinadas, sin mayor tasa de complicaciones en comparación con el grupo que solo recibió QEIA<sup>95</sup>.

El uso de terapias combinadas con QEIA+ARF tiene resultados similares al tratamiento quirúrgico en términos de supervivencia y periodo libre de recurrencia. Un

metaanálisis comparó el uso de esta terapia locorregional combinada vs. el tratamiento quirúrgico y no se demostró una diferencia significativa en la supervivencia global a 3 y 5 años (OR: 0.91,  $p=0.68$ ), tampoco existió una diferencia en el periodo libre de recurrencia (OR: 1.00,  $p=1.00$ ), con una tasa más alta de complicaciones en el grupo quirúrgico vs. la combinación QEIA-ARF<sup>96</sup>. Estos resultados contrastan cuando se compara la QEIA sola vs. el tratamiento quirúrgico en pacientes con tumores solitarios mayores a 5 cm, en donde se demostró una supervivencia a 3 y 5 años mayor en pacientes tratados mediante cirugía (HR: 0.60,  $p < 0.001$ ), así como un mayor tiempo para la progresión<sup>97</sup>.

La combinación de QEIA-PLF + ARF tiene resultados similares a los reportados en la combinación de QEIA + ARF. Existe una mejoría en términos de supervivencia y periodo libre de enfermedad en la combinación de ambas terapias versus la QEIA-PLF sola. En un estudio prospectivo de un solo centro, 40 pacientes con CHC mayor a 3 cm fueron tratados mediante terapia combinada con QEIA-PLF + ARF y 20 a monoterapia con QEIA-PLF. Observaron respuesta completa en el 80% de los pacientes manejados con terapias combinadas (32/40) y respuesta completa en el 40% de los pacientes tratados mediante monoterapia (8/20); el resto de los pacientes en ambos grupos obtuvieron una respuesta parcial. El grupo tratado con terapia locorregional combinada tuvo una recurrencia menor a 2 años (48.1% vs. 78.2%,  $p > 0.001$ ) y una supervivencia mayor (91.1% vs. 60.6%,  $p=0.004$ ) en comparación con el grupo tratado con monoterapia<sup>98</sup>.

La combinación de terapia sistémica a base del inhibidor multicinasas SOR con una terapia locorregional en este caso QEIA, se fundamenta en lograr asociar la hipoxemia inducida por la embolización con el mecanismo antiangiogénico del fármaco, a fin de prolongar el tiempo de progresión tumoral y así prolongar la supervivencia. A pesar de que un metaanálisis con 6 estudios demostró una mayor tasa de supervivencia con la combinación en comparación con QEIA como terapia única, ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño donde se compararon la combinación de QEIA-PLF más inhibidores multicinasa vs. la QEIA-PLF en monoterapia no demostraron mayor beneficio clínico<sup>99,100</sup>.

Actualmente se encuentra en desarrollo el uso de terapias locorregionales combinadas (embolización y ablación) más la inmunoterapia, con buenos resultados preliminares en respuesta a largo plazo, además de documentar respuesta en metástasis a distancia en algunos casos, término llamado efecto abscopal.

Las terapias locorregionales no curativas condicionan cambios en el microambiente del CHC, generando una respuesta inmunitaria, la cual puede ser potenciada con tratamiento a base de inmunoterapia (inhibidores del punto de control inmune)<sup>101</sup>. El efecto sinérgico de la combinación de estas terapias (locorregional más inmunoterapia) promueve los efectos de la exposición a antígenos tumorales por mayor tiempo, lo que logra una mayor respuesta inmunológica antitumoral a largo plazo<sup>102</sup>. Actualmente se están realizando múltiples estudios multicéntricos en fase II para comprobar esta hipótesis, combinando inhibidores de punto de control inmune con terapias locorregionales (véase la [tabla 1](#)<sup>101</sup>).

El apoyo del radiólogo intervencionista en la colocación de catéteres puerto intraarteriales ha contribuido de forma adecuada a la infusión de quimioterapia a través de

**Tabla 1** Ensayos clínicos registrados a 22 agosto del 2019

Registro en ClinicalTrials.gov	Terapia locorregional	Fármaco en investigación	Línea de investigación
NCT03817736	ETA y SBRT	Inhibidor inmune de los puntos de control	Uso secuencial
NCT03638141	QEIA-PLF	Durvalumab y tremelimumab	Uso secuencial
NCT03143270	ETA	Nivolumab	Combinación
NCT03572582	ETA	Nivolumab	Combinación
NCT03397654	ETA	Pembrolizumab	Secuencial
NCT03383458	Ablación	Nivolumab	Adyuvante
NCT02821754	ETA, ARF, Cri	Durvalumab, tremelimumab	Combinación
NCT02837029	Y90	Nivolumab	Combinación
NCT03380130	Y90	Nivolumab	Secuencial
NCT03033446	Y90	Nivolumab	Combinación
NCT03099564	Y90	Pembrolizumab	Combinación
NCT03259867	ETA	Nivolumab o pembrolizumab	Combinación
NCT01853618	QEIA o ablación	Tremelimumab	Combinación
NCT03937830	ETA	Durvalumab y bevacizumab	Combinación

ARF: ablación por radiofrecuencia; Cri: crioterapia; ETA: embolización transarterial; QEIA-PLF: quimioembolización intraarterial con partículas liberadoras de fármaco; QEIA: quimioembolización intraarterial; SBRT (siglas en inglés): radioterapia estereotáctica de cuerpo; Y90: radioembolización con itrio 90.

Modificado de Singh et al.<sup>101</sup>.

la arteria hepática (HAIC, por sus siglas en inglés), la cual incrementa la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. La HAIC es una técnica mínimamente invasiva que consiste en la infusión de quimioterapia a través de un reservorio implantado de manera subcutánea a 2 cm de la espina iliaca anterosuperior y un catéter intraarterial colocado en la arteria hepática mediante abordaje femoral<sup>102</sup>. Esta técnica ha demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con disminución de los efectos adversos en comparación con la QEIA<sup>103</sup>.

42. *La elección de terapia sistémica de primera línea (categoría 1) se individualiza con base en las características del tumor, la reserva hepática, el estado funcional del individuo, la eficacia y la seguridad del fármaco disponible.*

Totalmente de acuerdo: 96%; parcialmente de acuerdo: 4%.

La meta del tratamiento es incrementar la supervivencia global con la mejor calidad de vida posible y para llevarlo a cabo es necesario elegir la mejor estrategia según el estadio tumoral de cada paciente. Así mismo, se requiere una adecuada selección de los candidatos<sup>85</sup>. La indicación de tratamiento debe ser evaluada individualmente y si no son candidatos a tratamiento de primera línea por su etapa se deberá considerar la siguiente mejor opción dentro de la misma etapa o el tratamiento para una fase más avanzada.

En el caso de tratamiento para enfermedad avanzada, se deberá evaluar la presencia de invasión portal, extensión extrahepática, función hepática a través de la escala de Child-Pugh y se prefiere una clase funcional ECOG 1-2<sup>104,105</sup>. La presencia de descompensación hepática, manifestada por ictericia, sangrado variceal, encefalopatía o ascitis se deberá considerar una contraindicación para cualquier terapia locorregional que pueda producir mayor daño hepático. Hasta el momento, el beneficio de las terapias sistémicas en

pacientes con descompensación hepática no ha sido determinado con claridad<sup>105</sup>.

43. *Las opciones terapéuticas sistémicas de primera línea aceptadas (categoría 1) en CHC avanzado son sorafenib, lenvatinib (LEN) y atezolizumab + bevacizumab.*

Totalmente de acuerdo: 100%.

El SOR fue el primer inhibidor multikinasa oral disponible; actúa sobre múltiples blancos, entre ellos sobre receptores de crecimiento del endotelio vascular tipo 1, 2 y 3 (VEGF 1, 2 y 3), receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas tipo beta (PDGF) y en la vía RAF y BRAF<sup>106</sup>, y fue aprobado para el tratamiento del CHC avanzado en 2007. Su mecanismo de acción le confiere un efecto antangiogénico y antiproliferativo. Su eficacia fue documentada en el estudio pivote en fase III denominado SHARP<sup>107</sup>, que incluyó a 602 pacientes con CHC avanzado irreseccable y sin tratamiento previo, con clasificación funcional de acuerdo con la escala de ECOG 0-2, reserva funcional hepática en estadio Child-Pugh A (finalmente 5% fueron incluidos en estadio B de Child-Pugh), adecuada función renal y hematológica, y con expectativa de vida mayor de 12 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir SOR oral 400 mg 2 veces al día en forma continua vs. placebo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad. Sus objetivos primarios fueron supervivencia global y tiempo para la progresión sintomática, y como objetivo secundario el tiempo para la progresión radiológica. Finalmente, la supervivencia media fue de 10.7 meses para SOR vs. 7.9 meses para el grupo de placebo (HR 0.69, IC del 95%: 0.55-0.87,  $p < 0.001$ ). Respecto al tiempo medio para la progresión sintomática, no hubo diferencia estadística entre ambos grupos (4.1 meses vs. 4.9 meses, respectivamente,  $p = 0.77$ ). Con relación a la supervivencia libre de progresión radiológica, el resultado fue favorable para SOR en forma estadísticamente significativa con 5.5 meses vs. 2.8 meses para el grupo placebo (HR

0.58; IC del 95%: 0.45-0.74,  $p < 0.001$ ). La respuesta tumoral determinada por RECIST fue baja: respuesta parcial en el 2% para el grupo de SOR vs. 1% para el grupo placebo y no hubo respuesta completa en ningún grupo. El índice de control tumoral fue estadísticamente mayor para SOR vs. placebo (43% vs. 32%,  $p = 0.002$ ). Los efectos adversos fueron más frecuentes con SOR e incluyeron diarrea, pérdida de peso, síndrome mano-pie, alopecia, anorexia y cambios de la voz ( $p < 0.001$ ). No se desarrollaron eventos tóxicos grado 4. Las razones principales de toxicidad asociadas a la interrupción del tratamiento fueron: efectos gastrointestinales (5%), fatiga (4%) y deterioro de la función hepática (5%). Fue necesario reducción de dosis en el 26% y la interrupción definitiva por intolerancia en el 44%. Los resultados de otro estudio en fase III en población asiática, el cual fue similar en diseño al estudio SHARP, demostraron un incremento significativo en la supervivencia global a favor de SOR, pero numéricamente menor al estudio SHARP (6.5 vs. 4.2 meses, HR 0.68, IC del 95%: 0.5-0.93,  $p = 0.14$ )<sup>108</sup>. La diferencia en diseño del estudio asiático incluyó una aleatorización 2:1 y que no establecieron objetivo primario, así como una menor población incluida ( $n = 226$ ). El tiempo para la progresión en este estudio fue de 2.8 meses (2.63-3.58) en el grupo de SOR comparado con 1.4 meses en el grupo placebo (HR 0.57, IC del 95%: 0.42-0.79;  $p = 0.0005$ ). Los resultados menos favorables en supervivencia de este estudio pueden relacionarse a la mayor proporción de pacientes con hepatitis B (VHB) en este estudio comparativamente con la población del SHARP (70.7% vs. 10.7%), condición descrita como elemento menos favorable para respuesta a SOR<sup>109</sup>. También el estudio asiático tuvo un mayor número de pacientes con enfermedad extrahepática y con elevación de AFP. Todos estos elementos se han asociado a menor respuesta a SOR<sup>109</sup>.

En el periodo posterior a 2008, se ha observado un incremento en la supervivencia global con SOR en comparación con el estudio pivote SHARP en regiones occidentales (10.7 meses en 2008 a 15.1 meses en 2013) y de 6.5 a 11 meses en la región de Asia. Este efecto es probablemente consecuencia de varios factores: mejores criterios de selección de pacientes, mejor calidad del manejo del SOR después de años de experiencia y mejores opciones en tratamiento de segunda línea<sup>110</sup>.

**LEN.** Es otro inhibidor multikinásas, que tiene acción sobre los receptores 1-3 de VEGF, los receptores 1-4 del factor de crecimiento de fibroblastos, en receptor alfa de PDGF, RET y KIT; fue evaluado en el estudio REFLECT en fase III vs. SOR como grupo control y aprobado como primera línea en 2018. El objetivo primario del estudio pivote incluyó la no inferioridad (vs. SOR) en la supervivencia global con un límite<sup>111</sup>. Se incluyó a 954 pacientes con CHC avanzado irreseccable, pero la población se seleccionó con mejores características que el estudio de SHARP, exclusivamente casos con Child-Pugh A y se excluyeron los casos con gran carga tumoral ( $> 50\%$  de afección hepática), así como individuos con invasión a conductos biliares o a la vena porta. La dosis de LEN se calculó con base en el peso corporal: 8 mg para sujetos de  $< 60$  kg y 12 mg para  $\geq 60$  kg. El objetivo primario se cumplió, con un HR de 0.92 (IC del 95%: 0.79-1.06) y supervivencia global media de 13.6 meses para LEN vs. 12.3 meses para SOR. La eficacia en la supervivencia global fue mayor en pacientes con niveles de AFP basal  $\geq 200$  ng/ml (HR

0.78, IC del 95%, 0.63-0.98) y el LEN fue igualmente efectivo que SOR en otros factores desfavorables, como invasión macrovascular o afección extrahepática, así como pacientes en Occidente. Los objetivos de supervivencia libre de progresión y respuesta tumoral fueron significativamente mejores para LEN. La toxicidad grado  $\geq 3$  fue mayor (57% vs. 49%), así como los eventos adversos graves (18% vs. 10%) para LEN. Los efectos más comunes fueron: hipertensión arterial (42% vs. 30%), diarrea, disminución del apetito y pérdida de peso. Los parámetros de calidad de vida, particularmente los relacionados con capacidad funcional, dolor, diarrea, nutrición e imagen corporal, se deterioraron más rápidamente en el grupo de SOR. Un resultado relevante fue que con LEN la respuesta tumoral global fue del 18.8% ( $< 1\%$  respuesta completa y 18% parcial) vs. 6.5% en pacientes con SOR ( $< 1\%$  de respuesta completa y 6.5% parcial). En el congreso anual de la Asociación Americana de Oncología Clínica del 2021 (ASCO 2021) se presentó un análisis *post hoc* el cual demostró la seguridad en el uso de LEN en pacientes que progresaron a Child-Pugh B en el estudio en fase III (REFLECT), los pacientes que sufrieron deterioro de la función hepática durante el tratamiento pudieron continuar recibiendo LEN<sup>112</sup>. Este medicamento está incluido en las guías mexicanas del CENETEC como manejo de primera línea<sup>113</sup>.

**Atezolizumab más bevacizumab.** Múltiples mecanismos intrínsecos de evasión de las vías inmunes, incluyendo la sobreexpresión de los VEGF, se han descrito en la génesis y la progresión del CHC. Por ello los fármacos con acción antiangiogénica que reducen este mecanismo de inmunosupresión dentro del microambiente tumoral favorecen la acción de los fármacos anti PD-1 y anti PDL-1 al revertir la inmunosupresión mediada por los VEGF<sup>114</sup>. El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 del grupo de la inmunoterapia y previene la interacción de receptores PD-1 y B7-1, mejorando la inmunidad antitumoral<sup>115</sup>. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal en contra del ligando de VEGF, que inhibe la angiogénesis y el crecimiento tumoral<sup>116</sup>. La combinación de atezolizumab + bevacizumab (A + B) fue evaluada de manera inicial en el estudio fase Ib denominado GO30140<sup>117</sup> y posteriormente esta combinación fue comparada contra del tratamiento estándar SOR, en el estudio en fase III nominado IMbrave 150<sup>118</sup>. Esta combinación fue aprobada por la FDA en mayo del 2020 para el tratamiento del CHC irreseccable en primera línea. Inicialmente, en el estudio GO30140 (fase Ib, multicohorte), se incluyeron 2 cohortes para A + B. La primera cohorte incluyó a 104 pacientes y un solo grupo de tratamiento y la segunda cohorte incluyó 119 casos aleatorizados a tratamiento con atezolizumab 1,200 mg + bevacizumab 15 mg/kg IV cada 3 semanas vs. atezolizumab solo. Para el estudio de un solo grupo, el objetivo de respuesta tumoral fue del 36%, incluyendo un 12% de respuestas completas y en este escenario se cumplió el objetivo primario a 12.4 meses de seguimiento. Para el momento del primer análisis, aún no se había alcanzado la duración media de la respuesta (IC del 95%: 11.9 meses-no alcanzado); sin embargo, la supervivencia media libre de progresión fue de 7.3 meses (IC del 95%: 5.4-9.9 meses). En cuanto a la seguridad, la toxicidad grado 3-4 más comúnmente reportada fueron hipertensión (13%) y proteinuria (7%); sin embargo, un 24% de los casos presentó eventos

adversos graves con un 3% de muertes asociadas a deterioro de la función hepática y neumonitis<sup>117</sup>. En el estudio de la cohorte comparativa, el seguimiento fue de 6.7 meses, con una supervivencia libre de progresión de 5.6 meses (IC del 95%: 3.6-7.4 meses) para el grupo A+B vs. 3.4 meses (IC del 95%: 1.9-5.2 meses) para el grupo de atezolizumab solo (HR=0.55, p=0.011). Las respuestas objetivas fueron 20% (completas en 2%) vs. 17% (completas 5%), y enfermedad estable en el 47% vs. el 32%, respectivamente. Se debe recalcar que, en cuanto a la duración de las respuestas, ninguno de los 2 grupos alcanzó la media. Para el grupo de la combinación A+B, los efectos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron hipertensión (5%) y proteinuria (3%), y los eventos adversos graves se presentaron en 12%<sup>117</sup>.

En el estudio IMbrave 150<sup>118</sup> se incluyó a 501 pacientes con CHC irreseccable o metastásico con ECOG 0-1, Child-Pugh A, sin coinfección por hepatitis B o C y se aleatorizaron 2:1, para recibir tratamiento de primera línea con A+B vs. la terapia estándar con SOR. La supervivencia global a 12 meses fue para la combinación de A+B del 67.2% (IC del 95%: 61.3-73.1) frente al 54.6% (IC del 95%: 45.2-64.0) con SOR. La supervivencia libre de progresión media fue 6.8 meses (IC del 95%, 5.7-8.3) y 4.3 meses (IC del 95%: 4.0-5.6), respectivamente, con una HR para progresión de la enfermedad o muerte de 0.59 (IC del 95%: 0.47-0.76; p < 0.001). En cuanto a los efectos adversos, la toxicidad grado 3-4 se presentó en 56.5% de los pacientes en el brazo A+B (hipertensión, 15.2%, y 55.1% para el grupo control). En cuanto a la respuesta tumoral global medida por RECIST 1.1, esta fue del 28% (IC del 95%, 23-33) en el brazo A+B y del 12% (IC del 95%: 7-17) en el grupo de SOR (p < 0.0001). La respuesta global evaluada mediante mRECIST fue del 33% (IC del 95%, 28-39) vs. 13% (IC del 95%, 8-19), respectivamente (p < 0.0001)<sup>118</sup>.

Estos resultados son relevantes, ya que son los primeros en demostrar superioridad de los programas de inmunoterapia en combinación, sobre la terapia estándar, prolongando la supervivencia global, junto con respuestas tumorales profundas y duraderas, incluso incluyendo remisiones tumorales completas. Todo lo anterior respalda estas nuevas propuestas combinadas de tratamiento como la mejor alternativa de primera línea para CHC avanzado, incluso por encima de SOR, una terapia considerada como estándar por más de 10 años.

**44. La elección de segunda línea (categoría 1) se basa en características del tumor, reserva hepática, estado funcional del individuo y medicamento de primera línea al que falló por progresión o intolerancia.**

Totalmente de acuerdo: 92%; parcialmente de acuerdo: 8%.

En el tratamiento para enfermedad avanzada, se deberá evaluar la presencia de invasión portal, de extensión extrahepática, la función hepática a través de la escala de Child-Pugh y de preferencia una clase funcional respetada y evaluada mediante ECOG de 1-2<sup>85,105</sup>. También debe considerarse el tratamiento previo al que progresó o al que fue intolerante. La presencia de una descompensación hepática (ictericia, sangrado variceal, encefalopatía, o ascitis) o Child-Pugh C se deberá considerar una contraindicación para cualquier terapia que pueda producir mayor daño hepático<sup>105</sup>.

**45. Las terapias de segunda línea aceptada en CHC avanzado (categoría 1) son regorafenib, cabozantinib y ramucirumab.**

Totalmente de acuerdo: 91.67%; parcialmente de acuerdo: 4.17%; totalmente en desacuerdo: 4.17%.

Son categoría 1: regorafenib, cabozantinib y ramucirumab.

**Regorafenib.** Es un inhibidor multikinasa oral muy similar a SOR; el estudio pivote RESORCE<sup>119</sup> demostró aumentar la media de supervivencia global al comparar regorafenib contra placebo en 573 individuos (10.6 vs. 7.8 meses, respectivamente) con progresión (pero tolerantes) a SOR en estadio Child-Pugh A (HR, 0.63; IC del 95%: 0.50-0.79; p < 0.001), también hubo beneficio en la supervivencia libre de progresión (HR, 0.46; IC del 95%: 0.37-0.56; p < 0.001), tiempo a la progresión (HR, 0.44; IC del 95%: 0.36-0.55; p < 0.001), respuesta objetiva (11% vs. 4%; p = 0.005) y control de la enfermedad (65% vs. 36%; p < 0.001). Estos resultados permitieron su aprobación como segunda línea en individuos con progresión tumoral pero que toleraron SOR.

**Cabozantinib.** También es un inhibidor multikinasa, que inhibe receptores 1-3 del VEGF, MET y AXL. El estudio CELESTIAL<sup>120</sup> incluyó a 707 individuos con CHC avanzado Child-Pugh A con progresión a SOR y demostró aumentar la supervivencia global media en 10.2 y 8 meses vs. placebo, respectivamente, y supervivencia libre de progresión en 5.2 y 1.9 meses, respectivamente (HR 0.76; IC del 95%: 0.63-0.92; p = 0.005 para supervivencia global; HR 0.44; IC del 95%: 0.36-0.52; p < 0.001 para supervivencia libre de progresión).

**Ramucirumab.** Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR2. El estudio en fase III REACH-2<sup>121</sup> demostró aumentar la supervivencia global media, así como la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados cuando se comparó con el grupo placebo, 8.5 meses vs. 7.3 meses (HR 0.71; IC del 95%: 0.53-0.95; p = 0.20), y 2.8 meses vs. 1.6 meses (HR 0.45, IC del 95%: 0.34-0.60; p < 0.001), respectivamente. Posteriormente se hizo un análisis entre los estudios REACH-1 y REACH-2, evidenciando aumento en la supervivencia media para los tratados con ramucirumab vs. placebo en 8.1 vs. 5.0 meses, respectivamente (HR 0.69, IC del 95%: 0.57-0.84; p < 0.001) en el subgrupo de pacientes con un nivel de AFP basal mayor o igual a 400 ng/ml. Es el primer fármaco que ha sido aprobado con base en la respuesta determinada por un biomarcador de manera basal (AFP).

**46. La inmunoterapia es categoría 2A (nivolumab ± ipilimumab) mientras que pembrolizumab es categoría 2B.**

Totalmente de acuerdo: 91.67%; parcialmente de acuerdo: 8.33%.

**Nivolumab.** Es un anticuerpo anti-PD-1; es categoría 2A, primer fármaco de inmunoterapia aprobado para su uso en CHC. Está indicado en estadio funcional hepático Child-Pugh A. El estudio fase I/II CheckMate 040<sup>122</sup> con 262 pacientes demostró respuesta objetiva en el 20% y control de la enfermedad en el 64%. Los pacientes incluidos en la fase de expansión de dosis, que progresaron a SOR y sin hepatitis viral, lograron una supervivencia global media y supervivencia a 6 meses de 13.2 meses y 75%, respectivamente. Adicional a esto, la mediana de duración de la respuesta

fue de 17 meses para pacientes no expuestos a SOR y de 19 meses para aquellos tratados con SOR.

**Nivolumab más ipilimumab.** Ipilimumab es un anticuerpo dirigido contra el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4), por lo que esta combinación incluye a ambos fármacos inhibidores del punto de control inmune con diferentes puntos de inhibición. Es categoría 2A y está indicado en estadio Child-Pugh A. Fue evaluado en pacientes con CHC avanzado previamente tratados con SOR<sup>123</sup>; 148 individuos con CHC avanzado fueron aleatorizados a uno de 3 grupos. El grupo A (n=50) fue tratado con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg × 4 dosis cada 3 semanas, seguido de nivolumab 240 mg IV cada 2 semanas. Los grupos B y C con los mismos fármacos a diferentes dosis y duraciones. Los resultados del grupo A se muestran aquí, ya que son los que permitieron su aprobación como terapia de segunda línea. En cuanto a las características de la población incluida tuvo una mediana de edad de 60 años, 86% de sexo masculino con BCLC C 86%, Child-Pugh A 100%, invasión vascular 36%, enfermedad extrahepática 80%, AFP > 400 ng/ml en 50%, etiología VHB 56% y VHC 14%. La tasa de respuesta global mediante RECIST v1.1 fue del 32%. La respuesta completa fue del 8% y la respuesta parcial del 24% con enfermedad estable 18% y progresión de la enfermedad en un 40%. El seguimiento medio hasta el último corte fue de 30.7 meses y no se había alcanzado la duración definitiva de la respuesta para el grupo. Actualmente está en desarrollo el estudio fase III.

**Pembrolizumab.** Es un anticuerpo anti-PD-1; es categoría 2B y está indicado en estadio Child-Pugh A. Fue evaluado en pacientes tratados previamente o que fueran intolerantes a SOR, en el estudio fase II KEYNOTE-224<sup>124,125</sup>. De 413 pacientes incluidos, se obtuvo respuesta objetiva en un 17% y enfermedad estable en el 44%, mientras que el 33% progresó con una mediana de duración de respuesta no alcanzada al tiempo de la publicación, motivo por el cual se dio aprobación por la FDA como segunda línea. Sin embargo, en fase III, KEYNOTE-240<sup>125</sup> que comparó pembrolizumab vs. placebo en segunda línea no alcanzó sus objetivos primarios en supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Dado el rápido desarrollo de estos tratamientos, aún está por determinarse la mejor secuencia de los mismos. De acuerdo con la guía NCCN versión 5, 2020 (National Comprehensive Cancer Network, por sus siglas en inglés, disponible en: nccn.org) se indica que SOR puede ser utilizado en pacientes con progresión o después del uso de LEN con estadio de la reserva hepática en Child-Pugh A o Child-Pugh B hasta 7 puntos. No hay información sobre uso de LEN en pacientes con progresión a SOR.

**47. El doble bloqueo de puntos de control del sistema inmune (anti PD1/PDL1 y anti-CTLA4) es una estrategia terapéutica en investigación con resultados promisorios en CHC BCLC C en primera línea.**

Totalmente de acuerdo: 100%.

**Tremelimumab más durvalumab.** La combinación tremelimumab (anti-CTLA-4) + durvalumab (anti-PD-L1)<sup>126</sup> fue evaluada en estudio clínico fase I/II, se administró tremelimumab 300 mg × 1 dosis más durvalumab 1,500 mg cada 4 semanas (n=75). Los pacientes incluidos presentaban una mediana de edad de 66 años, el sexo masculino fue 86%, 57% fueron tratados con SOR previamente, 16% había presentado intolerancia y 27% rehusaron su uso. El estadio de su función

hepática fue: Child-Pugh A (5 pts.): 68%, Child-Pugh A (6 pts.) 31% y Child-Pugh B (7 pts.) en 1.3%. De acuerdo con la clasificación de la BCLC fueron como sigue: BCLC A en 1.3%, BCLC B en 17.3% y BCLC C en 77.3%. La etiología más frecuente fue VHB 36% y VHC 28%. El 21% presentaba invasión vascular y diseminación extrahepática en el 70%. Los niveles de AFP fueron mayores a 400 ng/ml en 46.7% de la población. En este estudio, la tasa de respuesta objetiva fue del 24%. La respuesta completa se presentó en 1.3%, respuesta parcial en 22.7% y enfermedad estable en 21.3%. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 1.86 meses y la mediana de supervivencia global 18.73 meses. Actualmente está en evaluación el estudio fase III (Himalaya) en primera línea de tratamiento CHC avanzado.

**LEN más pembrolizumab.** Esta combinación de inhibidor multicitinasa e inmunoterapia intentó evaluar un potencial sinergia de diferentes mecanismos de acción para primera línea de tratamiento<sup>127</sup>, en un estudio fase Ib con 104 pacientes que presentaban CHC avanzado y enfermedad hepática compensada. Las características generales incluyeron mediana de edad de 66 años, 81% hombres, BCLC C en el 71% y el resto en BCLC B, el 30% tenían niveles de AFP mayores de 400 ng/ml. Con relación a la reserva hepática, Child-Pugh A (5 pts.) en el 71%; Child-Pugh A (6 pts.) en el 27% y Child-Pugh B (7 pts.) en el 2%. La respuesta fue evaluada mediante RECIST y se documentó respuesta global en el 36%; respuesta completa en el 1% y respuesta parcial en 35%. La enfermedad se catalogó como estable en el 52%, mientras que un el 7% tuvo progresión. Cuando la respuesta fue evaluada por mRECIST se documentó respuesta global en el 46%, respuesta completa en el 11% y respuesta parcial en el 35%. La enfermedad fue estable en el 42 y el 7% presentó progresión de la enfermedad. La mediana de duración de la respuesta por RECIST fue de 12.6 meses y mediante mRECIST 8.6 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión por RECIST fue de 9.3 meses y mediante mRECIST de 8.6 meses. Finalmente, la mediana de supervivencia global fue de 22 meses. Al momento, esta estrategia se encuentra en evaluación en un estudio en fase III (LEAP-002). Los resultados preliminares de la combinación son muy prometedores y refuerzan el interés por la combinación de antiangiogénicos con inmunoterapia.

**48. En pacientes con CHC terminal con una esperanza de vida de 3-4 meses el manejo es multidisciplinario y sintomático de las complicaciones.**

Totalmente de acuerdo: 100%.

En países como el nuestro, aún es frecuente realizar el diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad, donde el estado del individuo o su función hepática independientemente de las características del tumor no permiten ofrecer ningún tipo de tratamiento. Esto quedó demostrado en una publicación reciente donde se analiza el estadio al diagnóstico de tumores hepáticos en pacientes que ingresaron al Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León en el periodo comprendido entre el 2012 y el 2018<sup>128</sup>. Se comparó el estadio al diagnóstico de los pacientes diagnosticados con CHC o colangiocarcinoma en el Centro de Hepatología vs. los que fueron diagnosticados en el Centro Universitario contra el Cáncer de la misma unidad hospitalaria y ellos documentaron que de 109 pacientes evaluados, 93% (n=102) eran cirróticos; 94 tuvieron CHC, de estos 55 fueron diagnosticados en el

centro de hepatología y 39 en el de cáncer. De acuerdo con la información publicada, el 31 y el 51% de los pacientes diagnosticados en el Centro de Hepatología cumplían criterios de Milán o de la UCSF, respectivamente, mientras que solo el 12 y el 23% en el Centro Universitario contra el Cáncer podrían ser candidatos a tratamiento curativo, esto es trasplante hepático.

Por otro lado, el CHC puede acelerar el curso de la cirrosis en cualquier etapa, pero especialmente en la cirrosis descompensada, por lo que es frecuente encontrar al paciente descompensado y, por lo tanto, se recomienda dar el manejo pertinente de las complicaciones más frecuentes como es la ascitis, la ascitis refractaria, el hidrotórax, la hemorragia gastrointestinal, las infecciones, la encefalopatía hepática, entre otras. Se recomienda la conformación de equipos multidisciplinarios de atención para educar y guiar al paciente, sus cuidadores y médicos de atención directa para optimizar el cuidado y la adherencia a las recomendaciones de las guías de manejo de las complicaciones de la cirrosis hepática. En este equipo multidisciplinario de atención se contempla también el manejo de la anorexia, la fatiga, las náuseas/vómitos, el prurito y el estreñimiento<sup>129-133</sup>. Cuando el tumor causa compresión de la vía biliar, con las consecuentes complicaciones de dicha obstrucción, la derivación mediante colocación de endoprótesis vía endoscópica o percutánea puede ser una opción de manejo. Se contempla también el manejo de las metástasis, teniendo en cuenta que los sitios más frecuentes de metástasis son los pulmones, ganglios linfáticos y huesos. La radioterapia paliativa está indicada para metástasis a ganglios linfáticos, huesos, cerebro u otros sitios. Las metástasis óseas son causa de dolor y fractura; la radioterapia se puede utilizar para aliviar el dolor en pacientes con metástasis óseas y aliviar los síntomas de metástasis pulmonares o ganglionares<sup>132</sup>.

**49. Los pacientes con CHC avanzado deben recibir mejor soporte médico paliativo y sintomático desde el diagnóstico, para el control de dolor, la nutrición y el apoyo psicosocial.**

Totalmente de acuerdo: 95.83%; parcialmente de acuerdo: 4.17%.

El soporte sintomático y los cuidados paliativos se recomienda se proporcionen a todos los pacientes con CHC dentro de las 8 semanas posteriores al diagnóstico, debido a que las opciones curativas son limitadas, la progresión de la enfermedad crea en el paciente y en la familia angustia e incertidumbre en torno a las decisiones de diagnóstico y tratamiento. Los adultos mayores son más afectados por el CHC debido a las múltiples comorbilidades además de la complejidad de la enfermedad. Esta población en particular se beneficiaría mayormente por el acceso a los servicios de cuidados paliativos y de soporte sintomático a lo largo de la enfermedad<sup>134</sup>.

La evaluación interdisciplinaria incluidos los hepatólogos, oncólogos, cirujanos oncólogos y paliativistas de forma integral para el paciente y la familia constituye la base para el desarrollo de un plan individualizado<sup>135,136</sup>. La evaluación continua de síntomas permite actualizar el plan de atención para anticipar, prevenir y tratar las necesidades físicas, psicológicas, sociales y espirituales. Es importante coordinar estos cuidados en los diferentes niveles de atención<sup>137</sup>.

Los cuidados paliativos previenen, identifican y evalúan los síntomas implementando el tratamiento del dolor y

otros problemas físicos, psicosociales y espirituales. Adicionalmente en el contexto de la enfermedad hepática subyacente, esta población puede experimentar los síntomas tanto de la enfermedad hepática en etapa terminal como del CHC. Los síntomas más frecuentes son los relacionados con la enfermedad crónica hepática (ascitis, encefalopatía, ictericia o hemorragia por varices, dolor abdominal, pérdida de peso). También es frecuente la disnea, caquexia, anorexia y vómitos, entre otros, derivados tanto de la evolución de la hepatopatía como de la progresión tumoral<sup>132-137</sup>.

Es esencial en este modelo evaluar la complejidad sintomática del paciente en los 7 aspectos básicos que se detallan a continuación.

**Síntomas físicos:** dolor abdominal, náusea/vómitos, anorexia, baja de peso, disnea, fatiga, diarrea, síntomas obstructivos y encefalopatía.

**Síntomas psicológicos y psiquiátricos:** ansiedad, depresión, insomnio, delirium, deseos de adelantar la muerte y capacidad para decidir.

**Sociales, espirituales, religiosos y existenciales:** culpa, enojo, desesperanza, pérdida del rol familiar, pérdida de la actividad laboral, pérdida de la fe.

**Culturales:** comprensión de la enfermedad, toma de decisiones, temor a ser una carga, miedo a la muerte, pérdida de la dignidad.

**Atención día a día:** costos, traslados, hospitalizaciones, polifarmacia, síndromes geriátricos y comorbilidades.

**Cuidado del paciente que se aproxima al final de la vida:** donde fallecerá en hospital o en casa, requerirá sedación paliativa.

**Aspectos éticos y jurídicos:** directrices anticipadas, pensiones, jubilaciones, adopciones e incapacidades<sup>135</sup>.

Reforzamos que los pacientes con CHC deben ser referidos tempranamente a cuidados paliativos, incluso aquellos que reciben tratamiento modificador de la enfermedad o trasplante ya que no son excluyentes y algunos reportes evidencian mejor calidad de vida a través del control de síntomas y aumento en la supervivencia<sup>135-137</sup>.

## Financiación

Este artículo no ha recibido financiación alguna.

## Conflicto de intereses

LECG refirió colaboración con BMS, Exelixis, Viking, Madrigal, Novonordisk, Avant Santé, Cellpharma, Gilead.

LLGC refirió colaboración con BMS, Exelixis, Galmed, Novartis, Cymabay, Genfit, Lilly, Madrigal, Novonordisk, Merck y Galectin.

ERG refirió colaboración con MSD, Sanofi/Aventis, Roche/Genentech, AMGEN, BayEl resto de los autores no refirieron conflicto de interés.

## Referencias

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Hepatobiliary Cancers Version5 [Internet]. 2020 [consultado 4 Ago 2020]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).

2. Kataly S, Oliver JH3rd, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2000;216:698–703, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.216.3.r00se24698>.
3. Lin C-Y, Chen J-H, Liang J-A, et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81:2417–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.08.004>.
4. Liao X, Wei J, Li Y, et al. 18-FDG PET with or without CT in the diagnosis of extrahepatic metastases or local residual/recurrent hepatocellular carcinoma. *Medicine* (Baltimore). 2018;97:e11970, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011970>.
5. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98:1210–24, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7669>.
6. Lu M-D, Xu H-X, Xie X-Y, et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A retrospective comparative study. *J Gastroenterol*. 2005;40:1054–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-005-1671-3>.
7. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:223–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05596.x>.
8. Qian G-J, Wang N, Shen Q, et al. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: Experimental and clinical studies. *Eur Radiol*. 2012;22:1983–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2442-1>.
9. Shi J, Sun Q, Wang Y, et al. Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan criteria. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:500–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12572>.
10. Jia JB, Zhang D, Ludwig JM, et al. Radiofrequency ablation versus resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh A liver cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Radiol*. 2017;72:1066–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.07.024>.
11. Zhang CS, Zhang JL, Li XH, et al. Is radiofrequency ablation equal to surgical re-resection for recurrent hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria? A meta-analysis. *J BUON*. 2015;20:223–30. PMID: 25778320.
12. Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006;243:321–8, <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8>.
13. Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma <3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatology*. 2013;59:89–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.009>.
14. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:448–58, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.100>.
15. Vilana R, Bruix J, Bru C, et al. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1992;16:353–7, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840160212>.
16. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N, et al. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7:477–89, <http://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i4.477>.
17. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127:1714–23, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.003>.
18. Shen A, Zhang H, Tang C, et al. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:793–800, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12162>.
19. Yang B, Zan RY, Wang SY, et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*. 2015;13:96, <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-015-0516-7>.
20. Lencioni RA, Allgaier H-P, 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, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2281020718>.
21. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: Patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg*. 2015;261:947–55, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000710>.
22. Covey AM, Hussain SM. Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma: an overview of techniques, outcomes, and posttreatment imaging findings. *Am J Roentgenol*. 2017;209:67–76, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.17.17799>.
23. Wang Y, Luo Q, Li Y, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: A meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;3:e84484, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084484>.
24. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59:300–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.009>.
25. Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hepatocellular cancer in the non-cirrhotic liver. *J Visc Surg*. 2011;148:3–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2010.12.012>.
26. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. *Dig Liver Dis*. 2010;42:341–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2009.09.002>.
27. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63:827–38, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28368>.
28. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg*. 2005;92:198–202, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.4763>.
29. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg*. 2005;190:87–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.01.043>.
30. Wagener G. 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, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1351777>.
31. Kooby DA, Fong Y, Suriaawinata A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:1034–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gassur.2003.09.012>.
32. Aoki T, Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: Consensus and controversy. *World J Hepatol*. 2016;8:439–45, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v8.i9.439>.

33. European Association for the study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182–236, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
34. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea practice Guidelines for the Management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol.* 2019;20:1013–42, <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2019.0140>.
35. López-López V, Robles-Campos R, Brusandi R, et al. ALPPS for hepatocarcinoma under cirrhosis: A feasible alternative to portal vein embolization. *Ann Transl Med.* 2019;7:691, <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.10.57>.
36. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015;62:441–51, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27745>.
37. Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T, et al. Expanded Makuuchi's criteria using estimated indocyanine green clearance rate of future liver remnant as a safety limit for maximum extent of liver resection. *HPB (Oxford).* 2019;21:990–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2018.12.001>.
38. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res.* 2019;49:1109–13, <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.13411>.
39. El-Gendi A, el-Shafei M, el-Gendi S, et al. Laparoscopic versus open resection for solitary hepatocellular carcinoma less than 5 cm in cirrhotic patients: A randomized controlled study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28:302–10, <http://dx.doi.org/10.1089/lap.2017.0518>.
40. Cho JY, Han H-S, Wakabayashi G, et al. Practical guidelines for performing laparoscopic liver resection based on the second international laparoscopic liver consensus conference. *Surg Oncol.* 2018;27:A5–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2017.12.003>.
41. Cherqui D, Soubrane O. Laparoscopic liver resection: An ongoing revolution. *Ann Surg.* 2017;265:864–5, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002151>.
42. Xiangfei M, Yinzhe X, Yingwei P, et al. Open versus laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019;33:2396–418, <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-06781-3>.
43. Fretland AA, Edwin B. Response: The OSLO-COMET randomized controlled trial of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2018;268:e69–70, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002646>.
44. Eguchi S, Kanematsu S, Arii S, et al. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2011;98:552–7, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7393>.
45. Giuliante F, Ardito F, Pinna AD, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma < 3 cm: Results of an Italian multicenter study on 588 patients. *J Am Coll Surg.* 2012;215:244–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.04.013>.
46. Fancellu A, Rosman AS, Sanna V, et al. Meta-analysis of trials comparing minimally-invasive and open liver resections for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res.* 2011;171:e33–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2011.07.008>.
47. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, et al. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer.* 1990;66:2174–9, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19901115\)66:10<2174::aid-cnrcr2820661022>3.0.co;2-a](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19901115)66:10<2174::aid-cnrcr2820661022>3.0.co;2-a).
48. De Haas RJ, Lim C, Bhangui P, et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2018;67:204–15, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29468>.
49. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, et al. Salvage versus primary liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: Do both strategies yield similar outcomes? *Ann Surg.* 2016;264:155–63, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001442>.
50. Lee SY, Konstantinidis IT, Eaton AA, et al. Predicting recurrence patterns after resection of hepatocellular cancer. *HPB (Oxford).* 2014;16:943–53, <http://dx.doi.org/10.1111/hpb.12311>.
51. Yadav DK, Chen W, Bai X, et al. Salvage liver transplant versus primary liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Transplant.* 2018;23:524–45, <http://dx.doi.org/10.12659/AOT.908623>.
52. Tribillon E, Barbier L, Goumard C, et al. When should we propose liver transplant after resection of hepatocellular carcinoma? A comparison of Salvage and De Principe strategies. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:66–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-015-3018-6>.
53. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>.
54. Lingiah VA, Niazi M, Olivo R, et al. Liver Transplantation Beyond Milan Criteria. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8:69–75, <http://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2019.00050>.
55. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumors size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394–403, <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2001.24563>.
56. von Felden J, Villanueva A. Role of molecular biomarkers in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2020;26:823–31, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.25731>.
57. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risk of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154:128–39, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>.
58. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986–94, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>.
59. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, et al. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/ml as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl.* 2014;20:945–51, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.23904>.
60. Xu X, Ke Q-H, Shao Z-X, et al. The value of serum alpha-fetoprotein in predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2008;54:385–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-008-0349-0>.
61. Lei J, Zhong J, Luo Y, et al. Response to transarterial chemoembolization may serve as selection criteria for criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation. *Oncotarget.* 2017;8:91328–42, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.20511>.
62. Kim DJ, Clark PJ, Heimbach J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma: Importance of mRECIST response to chemoembolization and tumor size. *Am J Transpl.* 2014;14:1383–90, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12684>.
63. Roberts JP, Venook A, Kerlan R, et al. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16:925–9, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.22103>.
64. Goldberg D, French B, Abt P, et al. Increasing disparity in waitlist mortality rates with increased model for end-stage liver disease scores for candidates with

- hepatocellular carcinoma versus candidates without hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2012;18:434–43, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.23394>.
65. Pillai A, Couri T, Charlton M. Liver allocation policies in the USA: Past, present, and future. *Dig Dis Sci.* 2019;64:985–92, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05549-y>.
  66. Vilatoba M, Mercado MA, Contreras-Saldivar AG, et al. Liver transplantation center in Mexico with low volume and excellent results. *Gac Med Mex.* 2017;153:441–9, <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.17002673>.
  67. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: Chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009;9:1920–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x>.
  68. Yao FY, Fidelman N. Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand with tumor down-staging? *Hepatology.* 2016;63:1014–25, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28139>.
  69. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology.* 2015;61:1968–77, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27752>.
  70. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant.* 2008;8:2547–57, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x>.
  71. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, et al. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: Influence of initial tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time. *Hepatology.* 2020;71:943–54, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30879>.
  72. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011;53:1020–2, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24199>.
  73. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67:358–80, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29086>.
  74. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1344–54, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9).
  75. Zhu XD, Sun HC. Emerging agents and regimens for hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol.* 2019;12:110, <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-019-0794-6>.
  76. Hoffmann K, Ganten T, Gotthardt D, et al. Impact of neo-adjuvant sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients —a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer.* 2015;15:392, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1373-z>.
  77. Freise CE, Ferrell L, Liu T, et al. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 1999;67:510–3, <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199902270-00003>.
  78. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Key role of immunosuppression. *Liver Transpl.* 2005;11:497–503.
  79. Rodriguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013;59:1193–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.012>.
  80. Semela D, Piguet A-C, Kolev M, et al. Vascular remodeling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;46:840–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2006.11.021>.
  81. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14:633–8, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.21420>.
  82. Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;51:1237–43, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23437>.
  83. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation.* 2016;100:116–25, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000965>.
  84. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, et al. Posttransplant management of recipients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working group report for the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020;104:1143–9.
  85. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391:1301–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
  86. Chen S, Cao Q, Wen W, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma: Challenges and opportunities. *Cancer Lett.* 2019;460:1–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2019.114428>.
  87. Forner A, Reig M, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc).* 2016;146:511, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>, e1-22.
  88. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12:e0184597, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0184597>.
  89. Facciorusso A, Bellanti F, Villani R, et al. Transarterial chemoembolization vs bland embolization in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized trials. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:511–8, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640616673516>.
  90. Chen L-T, Martinelli E, Cheng A-L, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: A TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO. *Ann Oncol.* 2020;31:334–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.12.001>.
  91. Sieghart W, Huckle F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: Modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol.* 2015;62:1187–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.010>.
  92. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:238–55, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
  93. Kallini JR, Gabr A, Salem R, et al. Transarterial radioembolization with yttrium-90 for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Adv Ther.* 2016;33:699–714, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-016-0324-7>.
  94. Choi J, Shim JH, Shin YM, et al. Clinical significance of the best response during repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014;60:1212–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.014>.

95. Lu Z, Wen F, Guo Q, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:187–94, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350a07>.
96. Wang W-D, Zhang L-H, Ni J-Y, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A meta-analysis. *Korean J Radiol.* 2018;19:613–22, <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2018194.613>.
97. Stevens CL, Awad A, Abbas SM, et al. Systematic review and meta-analysis of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for solitary large hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2017;19:653–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.03.009>.
98. Iezzi R, Pompili M, la Torre MF, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2015;47:242–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.12.007>.
99. Zhang L, Hu P, Chen X, et al. Transarterial Chemoembolization (TACE) plus sorafenib versus TACE for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:e100305, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100305>.
100. Kudo M, Arizumi T. Transarterial chemoembolization in combination with a molecular targeted agent: Lessons learned from negative trials (Post-TACE, BRISK-TA, SPACE, ORIENTAL, and TACE-2). *Oncology.* 2017;93:127–34, <http://dx.doi.org/10.1159/000481243>.
101. Singh P, Toom S, Avula A, et al. The immune modulation effect of locoregional therapies and its potential synergy with immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma.* 2020;7:11–7, <http://dx.doi.org/10.2147/JHC.S187121>.
102. Vivas I, Iribarren K, Lozano T, et al. Therapeutic effect of irreversible electroporation in combination with Poly-ICLC adjuvant in preclinical models of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:1098–105, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2019.02.023>.
103. Deschamps F, Rao P, Teriitehau C, et al. Percutaneous femoral implantation of an arterial port catheter for intraarterial chemotherapy: Feasibility and predictive factors of long-term functionality arterial port catheter for chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:1681–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2010.08.003>.
104. Shi M, Li Q, He M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX) versus transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): A randomised phase III trial. *Ann Oncol.* 2020;31:S688–90.
105. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:871–3, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy510>.
106. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099–109, <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1443>.
107. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
108. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
109. Jackson R, Psarelli EE, Berhane S, et al. Impact of viral status on survival in patients receiving sorafenib for advanced hepatocellular cancer: A meta-analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol.* 2017;35:622–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016695197>.
110. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol.* 2012;57:821–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.014>.
111. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163–73, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
112. Huynh J, Cho MT, Kim EJ-H, et al. Post hoc analysis in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) who progress to Child-Pugh B (CPB) liver function in the phase 3 REFLECT study with lenvatinib (LEN). *J Clin Oncol.* 2021;39:298.
113. Prevención, diagnóstico y tratamiento de hepatocarcinoma. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de práctica clínica. México: CENETEC; 2019:159 [consultado 7 Mar 2021]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-582-19/ER.pdf>.
114. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015;212:139–48, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20140559>.
115. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515:563–7, <http://dx.doi.org/10.1038/nature14011>.
116. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333:328–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.200505.132>.
117. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21:808–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X).
118. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894–905, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
119. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:56–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
120. Abou-Alfa GK, Meyer T, Meyer T, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:54–63, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>.
121. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, 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;20:282–96, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9).
122. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check-Mate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389:2492–502, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2).

123. Yau T, Kang Y-K, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:e204564, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564>.
124. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): A non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:940–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6).
125. Kudo M. Pembrolizumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2019;8:143–54, <http://dx.doi.org/10.1159/000500143>. Epub 2019 Apr 29.
126. Kelley RK, Sangro B, Harris WP, et al. Efficacy, tolerability, and biologic activity of a novel regimen of tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) for patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *J Clin Oncol.* 2020;38:4508.
127. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38:2960–70, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00808>.
128. Rojas-Pintor KP, Arizmendi-Villarreal MA, Aparicio-Salas JE, et al. Diferencias en la presentación y tratamiento en las neoplasias primarias de hígado en un centro de hepatología y un centro oncológico. *Rev Mex Gastroenterol.* 2021;86:370–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.08.005>.
129. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
130. Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4:S130–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.03.049>.
131. Lhewa D, Green EW, Naugler WE. Multidisciplinary team management of hepatocellular carcinoma is standard of care. *Clin Liver Dis.* 2020;24:771–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2020.07.009>.
132. Brisebois A, Ismond KP, Carbonneau M, et al. Advance care planning (ACP) for specialists managing cirrhosis: A focus on patient-centered care. *Hepatology.* 2018;67:2025–40, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29731>.
133. Woodrell CD, Hansen L, Schiano TD, et al. Palliative care for people with hepatocellular carcinoma, and specific benefits for older adults. *Clin Ther.* 2018;40:512–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.02.017>.
134. Baumann AJ, Wheeler DS, James M, et al. Benefit of early palliative care intervention in end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50:882–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.07.014>, e2.
135. Smith CB, Phillips T, Smith TJ. Using the new ASCO clinical practice guideline for palliative care concurrent with oncology care using the TEAM approach. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:714–23, <http://dx.doi.org/10.1200/EDBK.175474>.
136. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16018, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>.
137. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733–42, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1000678>.