

Carcinoma hepatocelular

Hepatocellular carcinoma

Mariuska Forteza Sáez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7010-8541>

Migdalia Pérez Trejo¹ <https://orcid.org/0000-0003-4272-6718>

Abel Ning Caballero¹ <https://orcid.org/0000-0003-0302-9151>

Dulvis Amanda Almeida Arias² <https://orcid.org/0000-0001-8733-3147>

Yolainy Romero Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6436-8347>

Claudia Gonzales Espinosa² <https://orcid.org/0000-0002-2106-7701>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Servicio de Oncopediatría. La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Departamento de Imaginología y medicina nuclear. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: mforteza8324@gmail.com

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente. Constituye el sexto tumor más habitual en el mundo. La incidencia del hepatocarcinoma varía ampliamente a lo largo de la geografía mundial. Se han descrito tasas de 2 a 50 casos por 100 000 habitantes al año, en correlación a la epidemiología de sus factores de riesgo y la distribución de los diversos genotipos virales. La elevada complejidad de esta neoplasia y las patologías con las que se haya íntimamente relacionada, hacen necesario un abordaje multidisciplinar para

su manejo, implicando a múltiples especialidades tanto médicas como quirúrgicas. Se presenta el caso de paciente de 8 años con diagnóstico de carcinoma hepatocelular etapa IV con respuesta completa al tratamiento.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular; tumor maligno del hígado; niño.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the primary hepatic neoplasm plus frequent. It is the sixth most common tumor in the world. The incidence of hepatocarcinoma varies widely throughout the world geography. Rates of 2 to 50 cases per 100,000 inhabitants per year have been described, in correlation with the epidemiology of their risk factors and the distribution of the various viral genotypes. The high complexity of this neoplasia and the pathologies with which it has been intimately related make a multidisciplinary approach necessary for its management, involving multiple medical and surgical specialties. The case of an 8-year-old patient with a diagnosis of stage IV hepatocellular carcinoma with a complete response to treatment is presented.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; malignant liver tumor; child.

Recibido: 19/02/2023

Aceptado: 23/05/2023

Introducción

El Hepatocarcinoma Infantil, se presenta principalmente en pacientes portadores de hepatopatía crónica por HBV infectados por transmisión vertical de madres portadoras de Hepatitis B Crónica, quienes no fueron inmunizados al momento de

nacer. En segundo lugar, por alteraciones genéticas y, en tercer lugar por alteraciones metabólicas congénitas.^(1,2) El Hepatocarcinoma, ocupa el sexto lugar en niños, entre dieciocho patologías oncológicas y es la tercera causa de muerte atribuida al cáncer. Su incidencia no es uniforme a través del mundo sino que es muy variable, dependiendo de la prevalencia de los principales factores etiológicos en cada región.⁽³⁾ La frecuencia relativa se distribuye entre el 0,8 al 3,3 % en Europa, Australia y Estados Unidos y aproximadamente el 2,5 % en Japón y Tailandia. En Europa, Australia y Japón las tasas de incidencia están en torno de cinco a siete casos por millón de niños y adolescentes.⁽⁴⁾

En 1990, la Sociedad internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) creó el grupo SIOPEL para el manejo del Hepatocarcinoma infantil, dicho protocolo ha sido sometido a constantes variaciones en función de los avances en la terapia blanco, la quimioterapia intraarterial hepática, las mejoras en las técnicas quirúrgicas, gracias a la contribución de los estudios imagenológicos más prolijos y el trasplante hepático como soporte a la quimioterapia estándar, dicho tratamiento ha originado el aumento de la sobrevida del 20 % de los casos en los años 2000 al 40 % en la actualidad^(5,6,7,8,9) Los signos más frecuentes son: masa abdominal, acompañándose de dolor y distensión abdominal, en menor frecuencia se observa: palidez, vómitos, anorexia, pérdida de peso e ictericia. El método diagnóstico inicial debe ser una ecografía, sobre todo; para evaluar si la vena cava inferior está permeable o hay un trombo en ella. Siendo la tomografía abdominal y pélvica con doble contraste el examen más recomendable porque precisa los datos de una ecografía y una tomografía de tórax para evaluar extensión de enfermedad.^(10,11)

Presentación de caso

Paciente masculino de 8 años de edad, con antecedentes de salud, hasta hace 1 año que comienza con cuadro de dolor abdominal intermitente, asociado a masa

tumoral palpable en hemiabdomen derecho. Es admitido en el servicio de oncopediatria del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba.

En la exploración física presentaba distensión abdominal moderada, dolor en la palpación profunda en el hemiabdomen derecho, con masa a nivel de cuadrante superior derecho, sólida, no móvil, bordes lisos, aproximadamente 10cm de largo y 9 cm de ancho, resto del examen físico normal. Se le realizan estudios imagenológicos, el examen ultrasonográfico y la tomografía axial computarizada contrastada (TAC) describen una imagen hiperdensa inmediatamente por debajo del polo inferior del lóbulo izquierdo del tiroides de 17x25mm, en íntimo contacto con carótida y yugular interna (Figura 1).

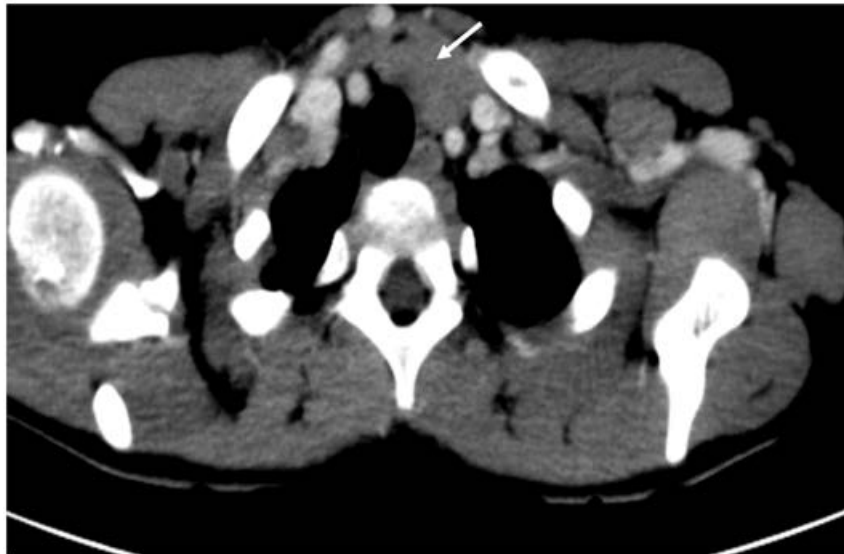


Fig. 1- Tomografía axial computarizada contrastada endovenosa, corte axial, donde se muestra adenopatía para traqueal izquierda. Imágenes hiperdensas en ambos campos pulmonares, con tendencia nodular de aspecto secundarias. Imagen hiperdensa de aspecto tumoral con necrosis interna de 123 mm ocupa casi la totalidad del lóbulo derecho del hígado, presenta otras 2 por debajo de la misma de 71x58 mm, comprimen riñón derecho, se observa imagen hiperdensa mal definida en íntimo contacto con la porta, mesenterio engrosado. (Figuras 2a, 2b).

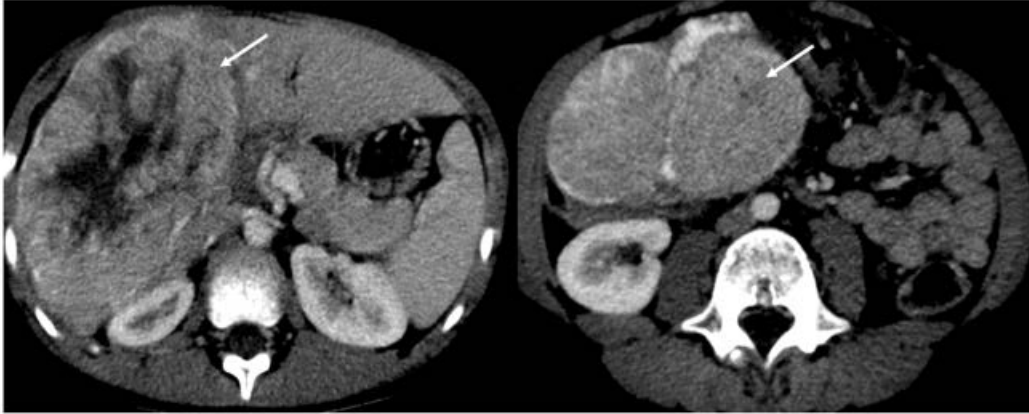


Fig. 2^a- Tomografía computarizada con contraste endovenoso, corte axial, donde se observa una imagen hiperdensa, bordes irregulares, márgenes mal definidas, con necrosis en su interior, ocupa casi la totalidad del lóbulo derecho del hígado, comprime riñón derecho a la izquierda y a la derecha se observa dos imágenes hiperdensas, miden 71 y 58 mm, en íntimo contacto con la descrita anteriormente.



Fig. 2^b- Tomografía computarizada con contraste endovenoso, reconstrucción multiplanar coronal, donde se observan las imágenes descritas en las figuras 2a.

Las analíticas sanguíneas se reportan dentro de los parámetros normales, excepto el alfa feto proteína que se encontraba elevada. La biopsia hepática informa hepatocarcinoma bien diferenciado. Según la AJCC 2018 se estadía como una etapa IV B, y teniendo en cuenta el compromiso hepático en PRETEXT 4. El paciente recibe quimioterapia con esquema SIOPEL 4: **Bloque A1** cisplatino 80mg/m² día 1, cisplatino 70mg/m² día 8 y 15, doxorubicina 30mg/m² día 8,9. **Bloque A2** cisplatino 70mg/m² días 29, 36, 43, doxorubicina 30mg/m² días 36 y 37. **Bloque A3** cisplatino 70mg/m² día 57,64, doxorubicina 30mg/m² día 57,58. Al concluir el bloque A de tratamiento se realiza evaluación, con TAC contrastada endovenosa que informa imágenes hiperdensas subsólidas mal definidas en ambos lóbulos superiores pulmonares, e imagen hiperdensa de aspecto tumoral con necrosis interna de 54 mm en lóbulo derecho del hígado, presenta otras 2 por debajo de la misma la mayor de 23 mm. Respuesta parcial. Se realiza cirugía hepatectomía derecha sin complicaciones. Continúa quimioterapia con esquema SIOPEL 4 recibe bloque B: carboplatino 800mg/m² días 1,22 y doxorubicina 25mg/m² días 1 al 3 y 22 al 24. Bloque C: carboplatino 500mg/m² días 1, 22, 43 y doxorubicina 20mg/m² días 1,2 22,23,43,44, al concluir se realiza evaluación con TAC contrastada endovenosa y ¹⁸F-FDG PET/CT que informa distribución fisiológica del radiofármaco. Negativo de actividad tumoral. (Figura 3) se obtiene respuesta completa. Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento controlado de la enfermedad.

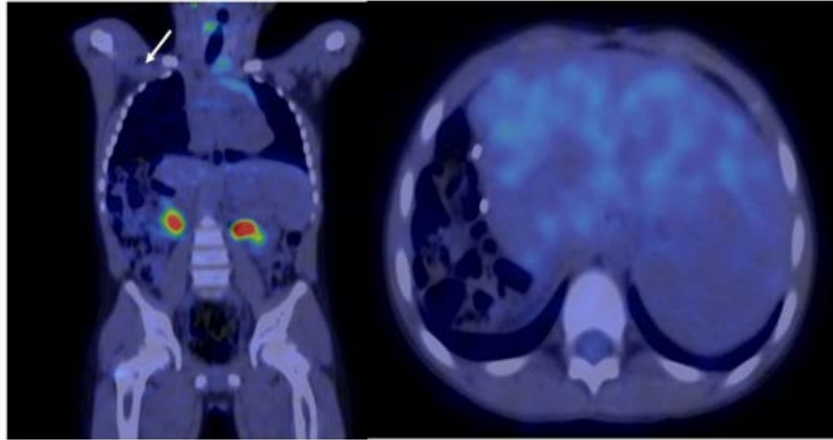


Fig. 3- ^{18}F -FDG PET/CT, corte coronal donde se muestra foco de captación en región paratraqueal izquierda con un SUV de 1.9 y parte del lóbulo hepático izquierdo normal después de la cirugía y a la derecha corte axial donde se muestra parte del lóbulo hepático derecho e izquierdo normal con grapas quirúrgicas en el borde hepático derecho.

Discusión

Los tumores hepáticos constituyen cerca del 1,1 % de las neoplasias malignas en la población pediátrica. De estos, el Hepatoblastoma es el más común, abarcando casi dos tercios de los casos y el Hepatocarcinoma es el segundo en frecuencia. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta los diferentes grupos etáreos, pues el 90 % de los tumores hepáticos malignos en menores de 5 años corresponden a Hepatoblastomas, mientras que en pacientes con edades comprendidas entre 14 y 18 años, el 87 % de las neoplasias hepáticas son Hepatocarcinomas ⁽¹²⁾. El Hepatocarcinoma, por transmisión vertical del virus de la Hepatitis B madre a hijo, puede aparecer a temprana edad en niños pre-escolares a partir del primer año de vida. En el caso de enfermedades metabólicas y alteraciones genéticas, el Hepatocarcinoma se puede presentar en pre-escolares.⁽¹³⁾ Los Tumores Hepáticos en niños son estadiados utilizando el Protocolo de la SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica) SIOPEL III-IV PRETEXT: donde PRE indica el pre-

tratamiento y TEXT indica la extensión de la enfermedad, esta clasificación está avalada por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Norteamérica.⁽¹⁴⁾ El Hepatocarcinoma, es tratado de acuerdo a los regímenes establecidos por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, ya que es el ente rector a nivel pediátrico.^(15,16) Demostrada su sensibilidad a la quimioterapia en los años 1960-1970, los primeros agentes que se utilizaron fueron la vincristina (VCR), el 5-fluoracilo (5-FU) y la doxorubicina (DOXO) que asociados a la cirugía conseguían remisiones, aunque de corta duración y en algo menos del 40% de los pacientes.⁽¹⁷⁾ La introducción del cisplatino (CDDP) a partir de 1980 en estudios elaborados por el Hospital St Jude y el Pediatric Oncology Group (POG) mejoró considerablemente la supervivencia⁽²⁸⁾ llegando al 66 % con la utilización del CDDP y de la DOXO en infusión continua, demostrado por el Children Cancer Group (CCG).⁽¹⁸⁾ En Europa, en 1990, se creó el grupo de estudio para tumores hepáticos de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOPEL). El primer estudio (SIOPEL-1) fue no randomizado, elaborado para valorar la combinación CDDP-DOXO (PLADO) y la posibilidad de establecer un grupo cooperativo internacional para estudio y tratamiento de este tumor. Dada la escasa incidencia del HB ningún país europeo por sí solo puede obtener resultados valorables que únicamente se logran con grupos cooperativos. En este primer estudio se consiguió la cooperación de varios países europeos y una alta tasa de supervivencia, el 67 % a los 3 años. (19) En 1995 se inició el segundo estudio (SIOPEL-2) y posteriormente el tercero (SIOPEL-3), uniéndose al grupo europeo Australia, Nueva Zelanda y varios países sudamericanos. El grupo SIOPEL propugna la utilización de quimioterapia antes de la cirugía, tras una biopsia para confirmar el diagnóstico. Con ello se consigue disminuir el tamaño tumoral lo cual permite una extirpación completa del tumor. Tras la cirugía continua el tratamiento con quimioterapia. Los citostáticos utilizados son CDDP-DOXO (PLADO) para el grupo de menor riesgo y los mismos

más carboplatino para el grupo de alto riesgo.^(20,21) El grupo americano inicia el tratamiento con cirugía para la extirpación inicial del tumor, seguida de quimioterapia con el mismo régimen de citostáticos. Sólo en los casos en los que no es posible una cirugía radical administran previamente quimioterapia.^(22,23,24) La combinación CDDP-DOXO se ha demostrado muy eficaz, pero con alto potencial tóxico, aunque su administración por equipos expertos no ocasiona efectos secundarios relevantes. El CDDP es nefrotóxico y ototóxico, y la DOXO puede ocasionar tardíamente miocardiopatía grave, especialmente cuando se administra a niños menores de 2 años. Por ello se han ensayado otras asociaciones de fármacos. El Intergroup HB Study americano ha demostrado, con un régimen en el que se suprime la DOXO y se combina CDDP-VCR y 5-FU, supervivencias libres de enfermedad del 63 % a los 3 años.^(25,26) La sustitución de CDDP por carboplatino ha sido utilizada por un grupo cooperativo francés y holandés, demostrando buenos resultados, aunque la muestra era de un escaso número de pacientes.⁽²⁶⁾ El objetivo terapéutico en el manejo de tumores hepáticos malignos en niños es la extirpación total del tumor, pues de hecho, sólo aquellos en quienes se ha logrado una resección completa del tumor pueden ser curados definitivamente. Sin embargo, la resección primaria del tumor no es posible en un 60 % de casos, debido al gran tamaño del tumor y al compromiso de múltiples sectores hepáticos, por lo que es necesario el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.^(27,28) El grupo de estudio SIOPEL (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, dirigida por Francia) propugna el empleo de quimioterapia previo a la cirugía bajo el concepto que este esquema de tratamiento reduciría el tamaño tumoral y facilitaría una resección más radical y sencilla del tumor.^(20,21,29) Debe darse énfasis a que un tratamiento agresivo con quimioterapia a base de platino y antraciclinas, en un 70 -75 % de tumores inicialmente irresecables; post quimioterapia neoadyuvante, se convierten en resecables.⁽³⁰⁾ El tratamiento más efectivo del hepatocarcinoma y

potencialmente curativo es el trasplante hepático, aunque éste solo es posible en un pequeño porcentaje de pacientes en los que los tumores son detectados en un estadio temprano antes de que exista una implicación multifocal o vascular. La resección quirúrgica también puede prolongar la supervivencia en una fracción de pacientes, pero el número de candidatos para esta técnica es bastante bajo. Técnicas ablativas pueden utilizarse en pacientes seleccionados con tumores marginales resecables.⁽³⁰⁾ Un tratamiento que fue considerado como terapia estándar para hepatocarcinoma no resecable ha sido la embolización (TAE) o quimioembolización transarterial hepática (TACE), administrando el medicamento “doxorubicina”. Es muy importante una selección cuidadosa de los pacientes para evitar la toxicidad, en particular; falla hepática y/o necrosis en la administración. Una nueva posibilidad menos tóxica es la administración intraarterial de itrio-90, impregnado en micro esferas de vidrio o resina. La quimioembolización fue una alternativa oportuna para convertir en operable a tumores de gran tamaño, en los cuales la quimioterapia endovenosa no fue suficiente, pero esta alternativa no mantiene en remisión al paciente por un lapso de tiempo prolongado. Para pacientes con enfermedad avanzada donde no es posible la embolización, el tratamiento estándar durante años ha sido la administración sistémica de doxorubicina, basándose en ensayos clínicos de un solo brazo con tasas de respuesta variables. La administración sistémica de doxorubicina se ha evaluado en más de 1000 pacientes con tasas de respuesta en torno al 10% sin reflejarse en la supervivencia global.^(31,32,33) También se han realizado estudios con asociaciones de citostáticos PIA² (cisplatino, interferón doxorubicina, 5-fluorouracilo) doxorubicina en monoterapia, tasas de respuesta de 8,67 % y 6,83 respectivamente, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. En base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos el inhibidor multiquinasa: sorafenib y la talidomida recientemente reportado, son los primeros fármacos de

acción sistémica, administrados por vía oral que incrementa la supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma avanzado. Los hepatocarcinomas en niños tienen características patológicas muy similares que su contraparte en adultos. Estudios preclínicos han demostrado que la vía Raf/MAPK-ERK kinasa y (MEK)/kinasa regulada por señal extracelular (ERK) juega un rol importante en el carcinoma hepatocelular.⁽³⁴⁾ Más aún, la sobreexpresión de MEK-1 activado favorece el crecimiento y supervivencia tumoral al evitar la apoptosis. Además, los hepatocarcinomas son altamente vascularizados, de tal manera que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) contribuye al desarrollo tumoral y la producción de metástasis. De esta manera la vía Raf-MEK-ERK es una vía apropiada como blanco terapéutico.⁽³⁵⁾ Sorafenib y Talidomida son moléculas pequeñas, con actividad inhibidora multiquinasa, que disminuyen la proliferación celular tumoral y la angiogénesis tumoral, así como incrementan la tasa de apoptosis en una gran variedad de modelos tumorales. Actúa inhibiendo la quinasa serina-treonina Raf-1 en la vía Raf/MEK/ERK y ejerce su efecto antiangiogénico al inhibir la porción tirosina quinasa de los receptores de crecimiento del endotelio vascular VEGFR-1, 2, 3 y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas V (PDGFR-V).⁽³⁶⁾ En 2007 El sorafenib, fue aprobado por la FDA para su uso en pacientes con CHC irreseccable. El sorafenib se considera un tratamiento médico estándar para el CH avanzado.⁽³⁷⁾ Además, los datos del ensayo TACTICS sugieren que agregarlo a la TACE puede conducir a una mejor supervivencia en comparación con la TACE sola en pacientes con CH irreseccable.⁽³⁷⁾ Estudios realizados en población adulta han demostrado que Sorafenib como monodroga es efectivo en pacientes con hepatocarcinoma avanzado, observándose respuestas aceptables, y además que el perfil de seguridad de la combinación de sorafenib con doxorubicina es similar que el esperado para cada agente por separado^(38,39,40,41,42) En niños, se realizó un estudio randomizado y controlado fase III comparando el

gold estándar versus gold standar + sorafenib ha sido reportado recientemente por el grupo francés de la SIOP a favor del segundo debido a la agresividad de este tipo de cáncer hepático y a la dificultad de realizar trasplantes hepáticos en países en vías en desarrollo, se hace necesaria la búsqueda de nuevas armas terapéuticas, que permitan el objetivo final que es la resección completa del tumor con la subsecuente mejoría en la supervivencia global.^(43,44,45) Una nueva terapia combinada de primera línea, tremelimumab (Imjudo) y durvalumab (Imfinzi), fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) en noviembre de 2022 para el tratamiento del CHC avanzado irreseccable. La aprobación se basó en los resultados del ensayo multicéntrico de fase III HIMALAYA, en el que los pacientes (n = 1171) se aleatorizaron para recibir tremelimumab más durvalumab, durvalumab o sorafenib. La mediana de supervivencia general (SG) fue superior en el grupo de tremelimumab-durvalumab en comparación con sorafenib (16,4 meses frente a 13,8 meses, p = 0,0035). La tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 20,8 % en el grupo de tremelimumab-durvalumab frente al 5,1 % en el grupo de sorafenib. La monoterapia con durvalumab no fue inferior a sorafenib en pacientes con CHC irreseccable.⁽⁴⁶⁾ En 2020, la FDA aprobó atezolizumab en combinación con bevacizumab para pacientes sin tratamiento sistémico con CHC irreseccable o metastásico.⁽⁴⁷⁾ La aprobación se basó en los resultados de IMbrave150, un ensayo global, abierto, fase III en pacientes sin tratamiento sistémico con CHC irreseccable, en el que tanto la SG como la SLP fueron mejores con atezolizumab más bevacizumab que con sorafenib. La SG a los 12 meses fue del 67,2 % (IC del 95 %, 61,3 a 73,1) en pacientes (n = 329) tratados con atezolizumab–bevacizumab y del 54,6 % (IC del 95 %, 45,2 a 64,0) en pacientes (n = 156) tratados con sorafenib. La mediana de SLP fue de 6,8 meses (IC del 95 %, 5,7 a 8,3) frente a 4,3 meses (IC del 95 %, 4,0 a 5,6), respectivamente.⁽⁴⁸⁾

En conclusión, se ha presentado el caso de un paciente con hepatocarcinoma. Con excelente respuesta al tratamiento. La piedra angular del tratamiento es la cirugía y la quimioterapia adyuvante dependiendo de la etapa clínica. En el futuro se espera contar con medicamentos que incrementen las tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión con buena calidad de vida y sin agregar toxicidad a los esquemas basados en antraciclinas.

Referencias bibliográficas

1. Makarova-Rusher OV, Altekruze SF, McNeel TS, Ulahannan S, Duffy. Fracciones atribuibles a la población de factores de riesgo para el carcinoma hepatocelular en los Estados Unidos. *Cáncer*. 1 de junio de 2016; 122(11): 1757-65. doi: 10.1002/cncr.29971. Epub 21 de marzo de 2016. PMID: 26998818; PMCID: PMC5548177.
2. National Cancer Institute – National Institute of Health Surveillance, Epidemiology and End Results of Program. Liver and Intrahepatic Bile Duct SEER Incidence. *journal*. [05-23-2018]; Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
4. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal L y col. Global Cancer Statistics 2020:GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, (2021), 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
5. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(2):153-159. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2016.12.011>

6. Gilles H, Garbutt T, Landrum J. Hepatocellular Carcinoma. Crit Care Nurs Clin North Am. 2022;34(3):289-301. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2022.04.004>
7. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol 2000;18: 2665-75
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2000.18.14.2665>
8. Timchenko NA. Help for Sick Kids: New Insights Into Hepatoblastoma. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021;12(1):350-351
<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.03.001>.
9. Brown J, Perilongo G, Shafford E, Keeling J, Pritchard J. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. Eur J Cancer. 2000 Jul;36(11):1418-25. [https://10.1016/s0959-8049\(00\)00074-5](https://10.1016/s0959-8049(00)00074-5). PMID: [10899656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899656/).
10. Morgan Auld F, Sergi CM. Surgical Pathology Diagnostic Pitfalls of Hepatoblastoma. Int J Surg Pathol. 2022;30(5):480-491
<https://doi.org/10.1177/10668969211070178>
11. Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, Pradhyumna Muralidharan, and Jeffrey Pradeep Raj. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma Contemp Oncol (Pozn). 2018; 22(3): 141–150. <https://10.5114/wo.2018.78941>
12. Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Hepatocellular Carcinoma in the Pediatric Population: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 257 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973-2011). HPB Surg. 2015;2015:670728. <https://10.1155/2015/670728>. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26663981; PMCID: PMC4667027.

13. Uthamalingam P, Das A, Behra A, Kalra N, Chawla Y. Diagnostic Value of Glypican3, Heat Shock Protein 70 and Glutamine Synthetase in Hepatocellular Carcinoma Arising in Cirrhotic and Non-Cirrhotic Livers. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Jun;8(2):173-180. <https://10.1016/j.jceh.2017.09.005>. Epub 2017 Oct 7. PMID: 29892181; PMCID: PMC5992316.
14. Chaudhari VA, Khobragade K, Bhandare M, Shrikhande SV. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(5):51. <https://doi.org/10.21037/cco.2018.08.08>
15. Murawski M, Weeda VB, Maibach R, Morland B, Roebuck DJ. Hepatocellular Carcinoma in Children: Does Modified Platinum- and Doxorubicin-Based Chemotherapy Increase Tumor Resectability and Change Outcome? Lessons Learned From the SIOPEL 2 and 3 Studies. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1050-6. <https://10.1200/JCO.2014.60.2250>. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26811523.
17. Evans AE, Land VJ, Newton WA, Randolph JG, Sather HN. Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer*. 1982 Sep 1;50(5):821-6. [https://10.1002/1097-0142\(19820901\)50:5<821::aid-cncr2820500502>3.0.co;2-k](https://10.1002/1097-0142(19820901)50:5<821::aid-cncr2820500502>3.0.co;2-k). PMID: 6284345.
18. Lake CM, Tiao GM, Bondoc AJ. Surgical management of locally-advanced and metastatic hepatoblastoma. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28(6):150856. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2019.150856>
19. Wen N, Cai Y, Li F. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends*. 2022;16(1):20-30. <https://doi.org/10.5582/bst.2022.01061>
20. Aronson DC, Weeda VB, Maibach R; Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). Microscopically positive resection margin after hepatoblastoma resection: what is the impact on prognosis? *A Childhood Liver Tumours Strategy*

- Group (SIOPEL) report. Eur J Cancer. 2019 Jan;106:126-132.
<https://10.1016/j.ejca.2018.10.013>. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30528797.
21. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. J Clin Oncol. 2010 May 20;28(15):2584-90. <https://10.1200/JCO.2009.22.4857>. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20406943.
22. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W. Evaluación del paciente pediátrico para trasplante hepático: guía práctica de 2014 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. hepatología. 2014 julio;60(1):362-98. <https://10.1002/hep.27191>. PMID: 24782219.
23. Angelico R, Grimaldi C, Saffioti MC, Castellano A, Spada M. Hepatocellular carcinoma in children: hepatic resection and liver transplantation. Transl Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep 10;3:59. <https://10.21037/tgh.2018.09.05>. PMID: 30363724; PMCID: PMC6182038.
24. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29307467.
25. Blouin P, Brugières L, Tabone MD, Leverger G, Rubie H. Régimen de carboplatino-epirubicina para el tratamiento del hepatoblastoma. Cáncer de sangre pediátrico. 2004 febrero; 42 (2): 149-54. <https://10.1002/pbc.10397>.
26. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2376-2385. <https://10.1056/NEJMoa1801109>.

27. El Jabbour T, Lagana SM, Lee H. Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *World J Gastroenterol*. 2019 Apr 14;25(14):1653-1665. <https://10.3748/wjg.v25.i14.1653>. PMID: 31011252; PMCID: PMC6465943.
28. Koehne de Gonzalez A, Lagana SM. Update on Ancillary Testing in the Evaluation of High-Grade Liver Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2018 Jun;11(2):367-375. <https://10.1016/j.path.2018.02.004>. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29751880.
29. Schmid I, von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma*. 2017 Jan 16;4:15-21. <https://10.2147/JHC.S94008>. PMID: 28144610; PMCID: PMC5248979.
30. Angelico R, Grimaldi C, Saffioti MC, Castellano A, Spada M. Hepatocellular carcinoma in children: hepatic resection and liver transplantation. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep 10;3:59. <https://10.21037/tgh.2018.09.05>. PMID: 30363724; PMCID: PMC6182038.
31. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1344-54. [https://10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://10.1016/S1470-2045(15)00198-9). Epub 2015 Sep 8. PMID: 26361969.
32. Kim BH, Cho Y, Park JW. Surveillance for hepatocellular carcinoma: It is time to move forward. *Clin Mol Hepatol*. 2022; 28(4):810-813. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0257>
33. Gu J, Zhang X, Cui R, Zhang J, Wang Z. Prognostic predictors for patients with hepatocellular carcinoma receiving adjuvant transcatheter arterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;31(7):836-844. <https://10.1097/MEG.0000000000001346>. PMID: 30614882.
34. Kaseb AO, Shindoh J, Patt YZ, Roses RE, Zimmitti G. Modified cisplatin/interferon α -2b/doxorubicin/5-fluorouracil (PIAF) chemotherapy in

patients with no hepatitis or cirrhosis is associated with improved response rate, resectability, and survival of initially unresectable hepatocellular carcinoma.

Cancer. 2013 Sep 15;119(18):3334-42. <https://10.1002/cncr.28209>. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23821538; PMCID: PMC3775991.

35. Fountzilas C, Evans R, Alaklabi S, Iyer R. Immunotherapy in hepatocellular cancer. Adv Cancer Res. 2021;149:295-320.

<https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.12.002>

36. King J, Palmer DH, Johnson P, Ross P, Hubner RA. Sorafenib for the Treatment of Advanced Hepatocellular Cancer - a UK Audit. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 Apr;29(4):256-262. <https://10.1016/j.clon.2016.11.012>. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27964898.

37. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. Gut. 2020 Aug;69(8):1492-1501. <https://10.1136/gutjnl-2019-318934>. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31801872; PMCID: PMC7398460.

38. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99. <https://10.3322/caac.21388>. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.

39. Pinyol R, Montal R, Bassaganyas L, Sia D, Takayama T. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial. Gut. 2019 Jun;68(6):1065-1075. <https://10.1136/gutjnl-2018-316408>. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30108162; PMCID: PMC6580745.

40. Peck-Radosavljevic M, Greten TF, Lammer J, Rosmorduc O, Sangro B. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;22(4):391-8. <https://10.1097/MEG.0b013e328333df23>. PMID: 19940784.
41. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*. 2017 Nov;67(5):999-1008. <https://10.1016/j.jhep.2017.06.026>. Epub 2017 Jul 4. Erratum in: *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):990-991. PMID: 28687477.
42. Yilmaz C, Karaca CA, Iakobadze Z, Farajov R, Kilic K. Factors Affecting Recurrence and Survival After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplant Proc*. 2018 Dec;50(10):3571-3576. <https://10.1016/j.transproceed.2018.05.027>. Epub 2018 May 29. PMID: 30577240.
43. Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S. Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine*. 2019 Feb;40:457-470. <https://10.1016/j.ebiom.2018.12.058>. Epub 2018 Dec 29. PMID: 30598371; PMCID: PMC6412165.
44. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022 Aug;11(4):592-596. <https://10.21037/hbsn-22-143>. PMID: 36016731; PMCID: PMC9396100.
45. FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. U.S. Food & Drug Administration. Disponible en : <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>. June 1, 2020; Accessed: June 5, 2020.

46. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905. <https://10.1056/NEJMoa1915745>. PMID: 32402160.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de ningún tipo en la realización del estudio.

Declaración de contribución autoral

Conceptualización: Mariuska Forteza Sáez,

Curación de datos: Mariuska Forteza Sáez, Migdalia Pérez Trejo

Análisis formal: Mariuska Forteza Sáez, Migdalia Pérez Trejo, Abel Ning Caballero

Investigación: Mariuska Forteza Sáez, Migdalia Pérez Trejo, Abel Ning Caballero, Yolainy Romero Rodríguez, Dulvis Amanda Almeida Arias, Claudia Gonzales Espinosa

Metodología: Mariuska Forteza Sáez, Abel Ning Caballero

Administración de proyectos: Mariuska Forteza Sáez

Supervisión: Mariuska Forteza Sáez

Validación visualización: Mariuska Forteza Sáez

Redacción- borrador original: Mariuska Forteza Sáez

Redacción –revisión y edición: Mariuska Forteza Sáez