

Carcinoma hepatocelular: aportaciones clave del radiólogo al comité multidisciplinar.

Marina Da Silva Torres¹, Alicia Mesa Álvarez², Rafael Menéndez del Llano², Andrés Castaño García³, Pablo Noriega Menéndez², Sonsoles Junquera Olay², Elena Bello Martínez², María Varela Calvo³.

¹Radiodiagnóstico, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña

²Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

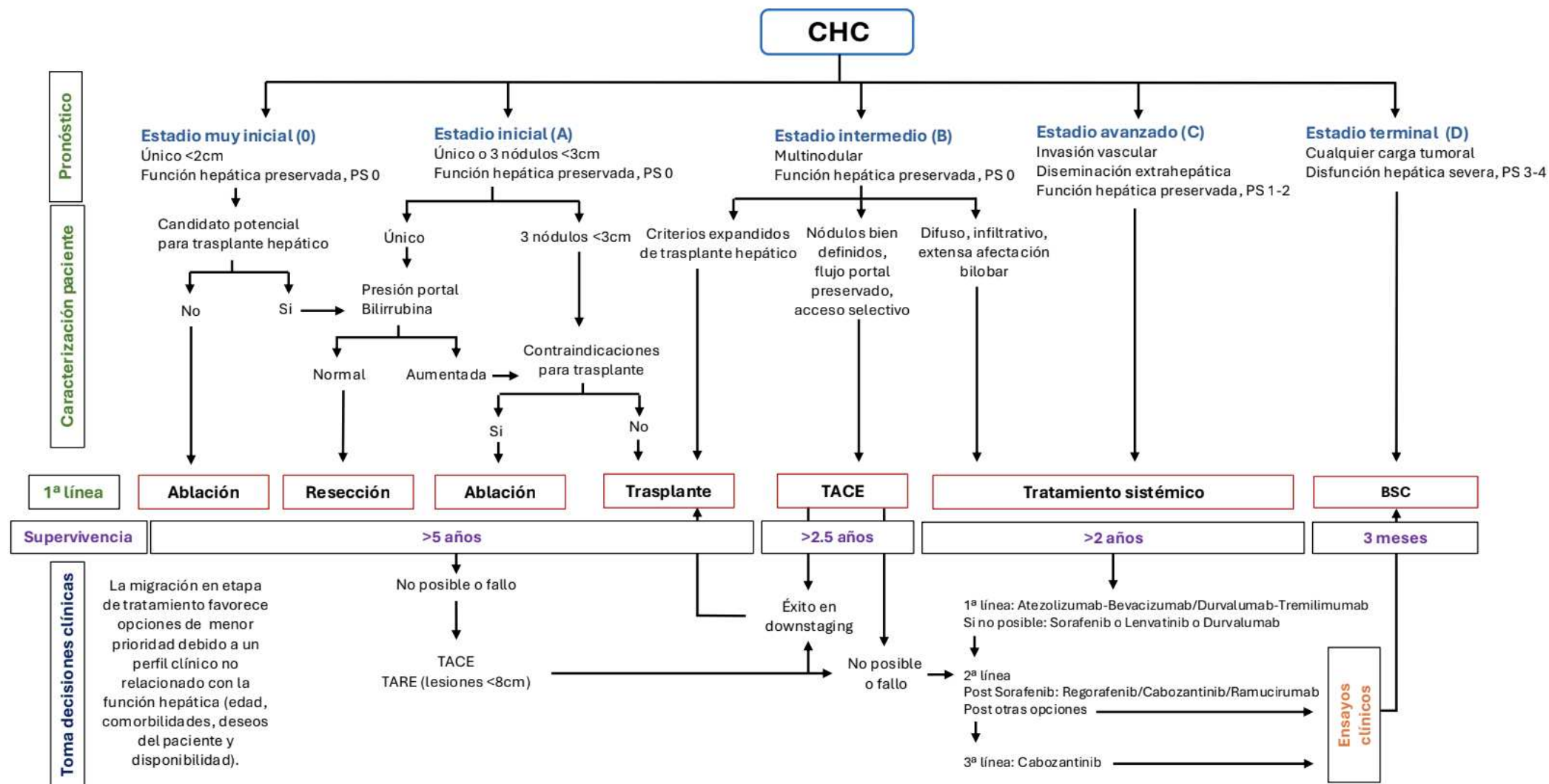
³Digestivo, Unidad de Hígado, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

OBJETIVOS

- Analizar y poner en valor **el papel del radiólogo** en el comité multidisciplinar y en la toma de decisiones en el manejo del carcinoma hepatocelular, desde la valoración inicial del paciente hasta los posibles efectos adversos del tratamiento.
 - Revisar los **principales puntos de conflicto** en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento del hepatocarcinoma: signos de mal pronóstico por imagen, invasión vascular y local, carga tumoral intrahepática extensa, enfermedad extrahepática y valoración de la respuesta al tratamiento.
 - Enfatizar la importancia de conocer las nuevas líneas de tratamiento y particularidades de la **inmunoterapia** para una correcta valoración de la enfermedad.
-

INTRODUCCIÓN

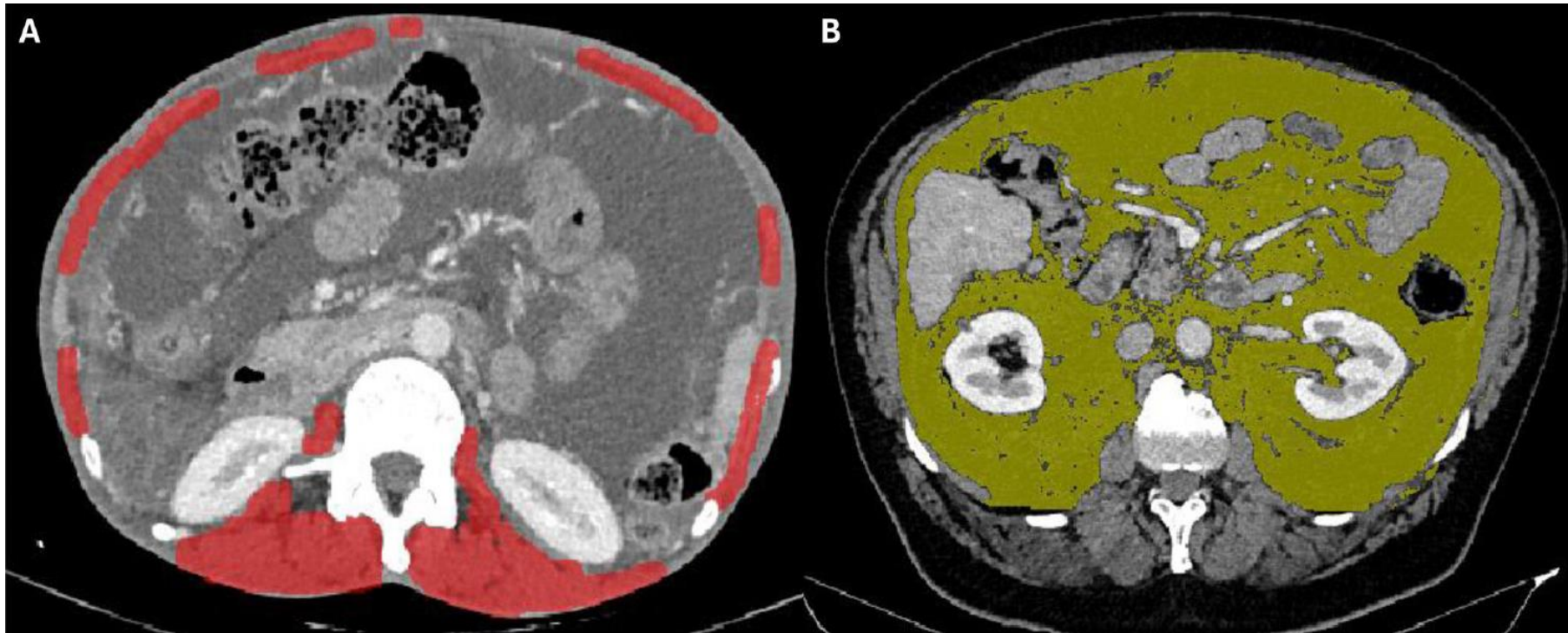
- El carcinoma hepatocelular (CHC) es la **neoplasia primaria hepática más frecuente**, con aumento progresivo de la incidencia.
 - Es necesario actuar de forma integral en todos los escalones de la enfermedad, reforzando tanto el control de los agentes etiológicos (hepatitis crónica B y C, alcohol, síndrome metabólico...) como los programas de cribado, el diagnóstico precoz y las estrategias terapéuticas.
 - La elección del tratamiento debe atender a tres pilares principales: **estado general** del paciente, **función hepática** y la **extensión tumoral**. El *algoritmo de Barcelona* (BCLC), establece el pronóstico y permite la selección de tratamiento adecuado para cada candidato, incluyendo la cirugía, el trasplante, la termoablación, el tratamiento intraarterial o el tratamiento sistémico.
 - El **papel del radiólogo** dentro del comité multidisciplinar es clave para la toma de decisiones en estos tres pilares, aportando información valiosa más allá del puro diagnóstico radiológico de las lesiones hepáticas. Debe falicitar la valoración clínica y quirúrgica del resto de especialistas, para un enfoque coordinado e integral del paciente.
-



1. Estado Funcional y Reserva Hepática

- El **ESTADO FUNCIONAL** (*performance status, PS*) se valora de forma clásica con escalas clínicas como el ECOG , *Eastern Cooperative Oncology Group*.
- Actualmente, hay conceptos que reflejan mejor el estado clínico y que son objetivamente cuantificables mediante la radiología:
 - **Sarcopenia**: pérdida de masa muscular.
 - **Caquexia**: pérdida de masa muscular con o sin pérdida de grasa.
 - **Obesidad**: aumento de peso a expensas principalmente de grasa (en pacientes cirróticos es frecuente la obesidad sarcopénica).

1. Estado Funcional y Reserva Hepática

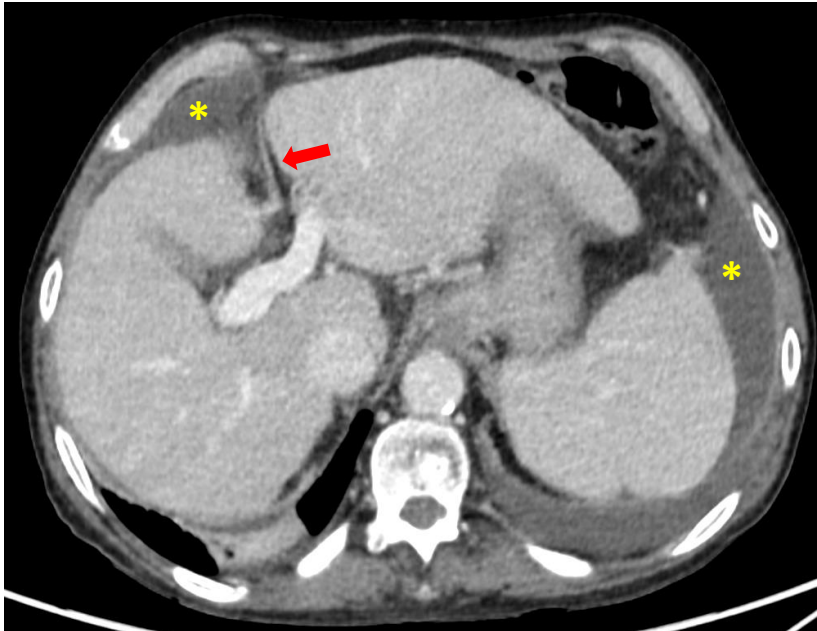


Imágenes axiales TC a nivel de L3, Coreslicer (herramienta digital gratuita en <https://coreslicer.com>).

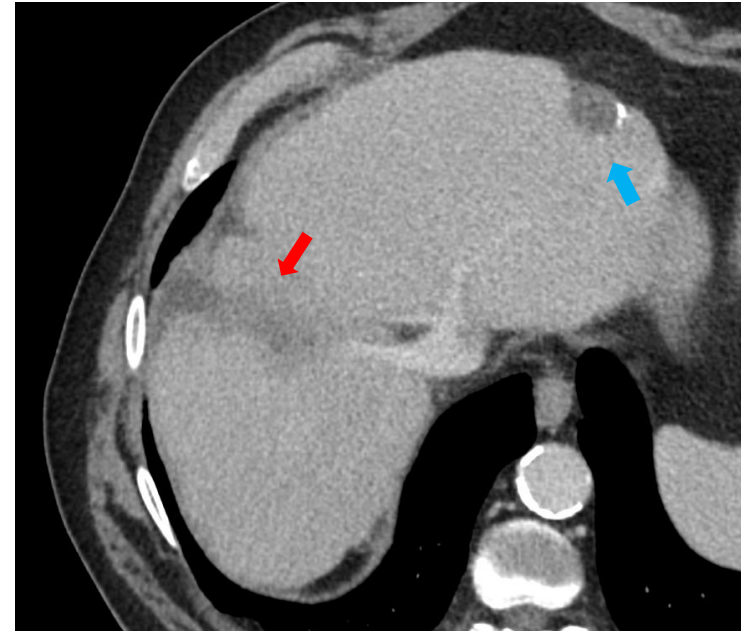
A) Representación en **rojo** del tejido muscular con un índice de masa muscular esquelética (Skeletal Muscle Index [SMI]) de 15,1 (punto de corte para varones 50 cm²/m²). Se trata de un paciente de 57 años con CHC avanzado, con severo estado de caquexia y sarcopenia.

B) Representación en **amarillo** del tejido adiposo visceral (Visceral Adipose Tissue Area [VATA]) con un área de 375,48 cm² (punto de corte > 100 cm²) que corresponde a un paciente de 60 años con hepatopatía crónica, obeso.

- La **RESERVA HEPÁTICA** se cuantifica típicamente a través de parámetros clínicos y analíticos de los que derivan las escalas pronósticas ampliamente establecidas, como el Child-Pugh, el MELD o el ALBI. Las pruebas de imagen pueden aportar una cuantificación visual y objetiva de **signos de hipertensión portal** (sin necesidad de pruebas invasivas), del grado de **nodularidad** del parénquima hepático, áreas de **fibrosis** o secuelas de **tratamientos previos** y, por supuesto, el **tamaño** del hígado o remanente hepático.

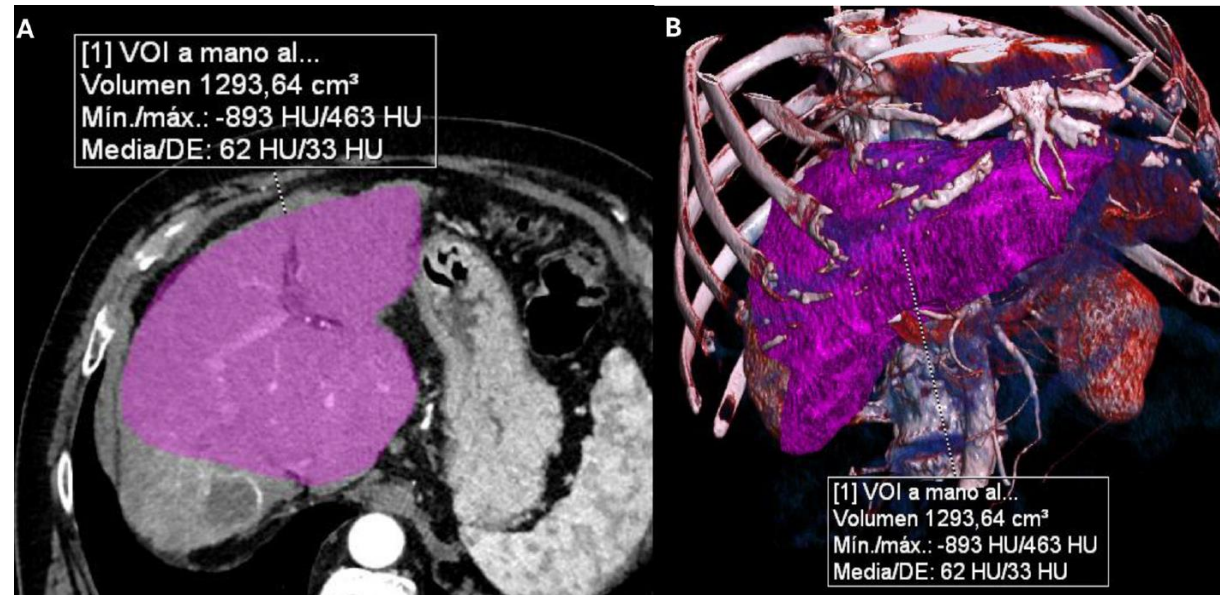


Signos de hipertensión portal. TC hepática con signos sutiles de hipertensión portal que pueden pasar desapercibidos en otras exploraciones como una incipiente recanalización de la vena umbilical (flecha) y pequeña cuantía de ascitis ().*



TC hepática con signos de cirrosis y coexistencia de un área amplia de fibrosis del parénquima, con retracción capsular (flecha roja) y un lecho de tratamiento de radiofrecuencia previa (flecha azul).

- La **RESERVA HEPÁTICA** se cuantifica típicamente a través de parámetros clínicos y analíticos de los que derivan las escalas pronósticas ampliamente establecidas, como el Child-Pugh, el MELD o el ALBI. Las pruebas de imagen pueden aportar una cuantificación visual y objetiva de **signos de hipertensión portal** (sin necesidad de pruebas invasivas), del grado de **nodularidad** del parénquima hepático, áreas de **fibrosis** o secuelas de **tratamientos previos** y, por supuesto, el **tamaño** del hígado o remanente hepático.



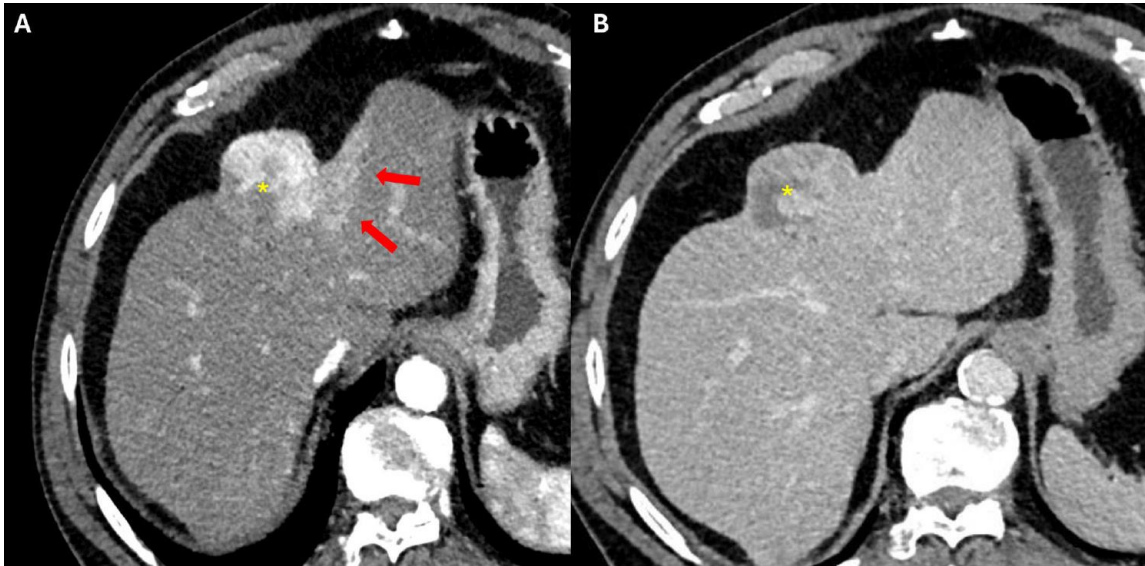
Cuantificación volumétrica mediante TC (A) y reconstrucción 3D (B) a través de Syngovia. Volumetría hepática del lóbulo izquierdo para cuantificación objetiva de la reserva, en caso de plantearse tratamiento quirúrgico o tratamiento sistémico. Presenta un volumen de 1.293 cm², que supone el 78% de su volumen total, lo que correspondería a una adecuada reserva hepática si se plantease la opción quirúrgica.

2. Signos de mal pronóstico.

- Las características patológicas del CHC relacionadas con la **agresividad biológica**, como el grado y el subtipo de tumor, la presencia de invasión microvascular (IMV) y las alteraciones moleculares, tienen un fuerte valor pronóstico.
 - Dado que muchos CHC no disponen de estudio histológico, ya que se diagnostican por imagen, no se dispone de esta información en el momento de la toma de decisiones.
 - Uno de los principales **retos de la radiología** es precisamente identificar criterios de imagen que puedan funcionar como factor pronóstico, y así detectar y anticiparnos a las potenciales evoluciones desfavorables.
 - Los signos radiológicos de mal pronóstico más aceptados por la literatura:
 - **Realce arterial peritumoral**
 - **Realce en corona**
 - **Márgenes mal definidos o signos de rotura de la pseudocápsula**
 - **Hiposeñal en fase hepatobiliar**
 - **Coeficiente de difusión aparente (CDA) bajo.**
-

REALCE ARTERIAL PERITUMORAL:

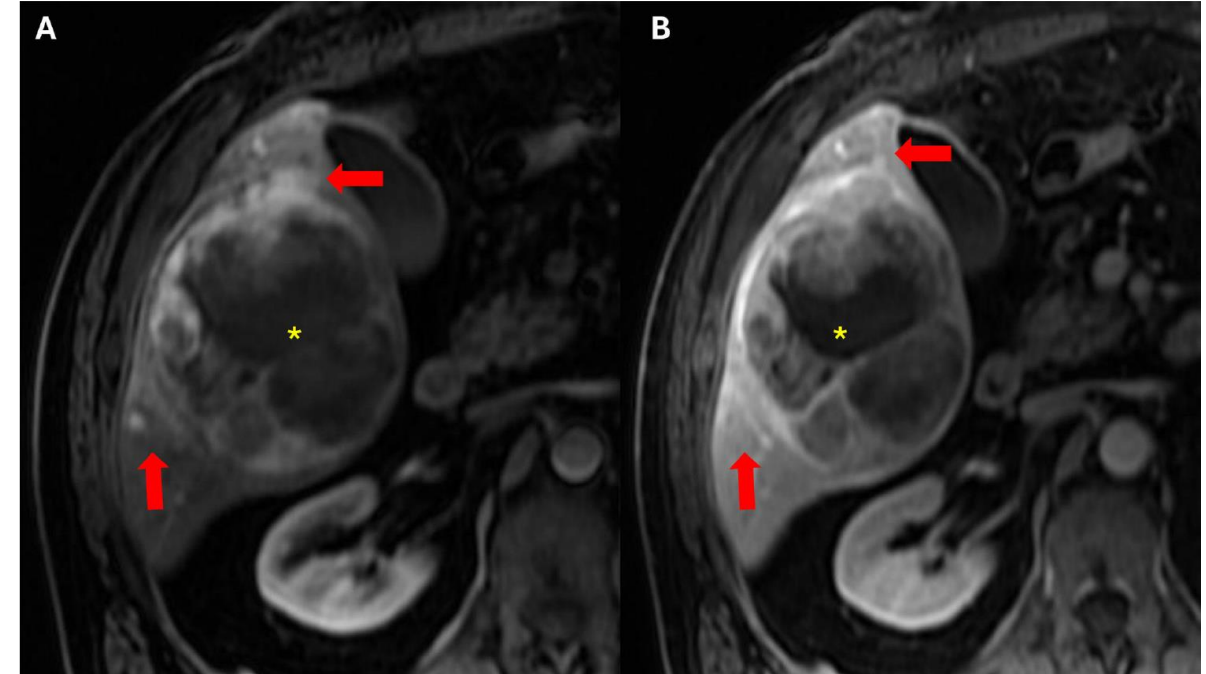
Realce periférico al tumor en fase arterial temprana, de forma geográfica, que puede ser extenso y suele desaparecer en las fases venosas y tardías. Se cree que puede ser una hiperperfusión compensatoria debida a un incipiente compromiso venoso portal tumoral. Se ha relacionado con IMV y con mayor recurrencia tras tratamiento.



Realce arterial peritumoral. TC multifásica en fases arterial (A) y portal (B). CHC (*) en segmento 4, con realce geográfico adyacente en fase arterial (flechas) que desaparece en fase venosa, sin lavado.

REALCE EN CORONA:

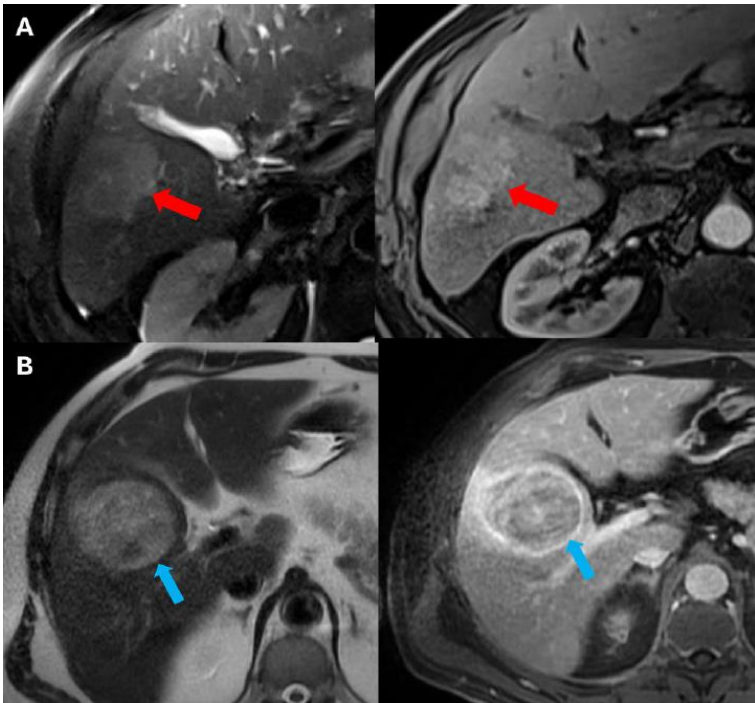
Realce que aparece más tarde, en fase arterial tardía o al inicio de la fase portal. Se debe al drenaje venoso de un tumor muy hipervascular, pudiendo tratarse de compromiso de sinusoides peritumorales.



Realce en corona. RM hepática con secuencias T1 con saturación grasa (FS) y con contraste (extracelular) en fase arterial (A) y portal (B). CHC (*) de gran tamaño con realce en corona (flechas), presente tanto en fase arterial como en fase portal.

MÁRGENES MAL DEFINIDOS O SIGNOS DE ROTURA DE LA PSEUDOCÁPSULA:

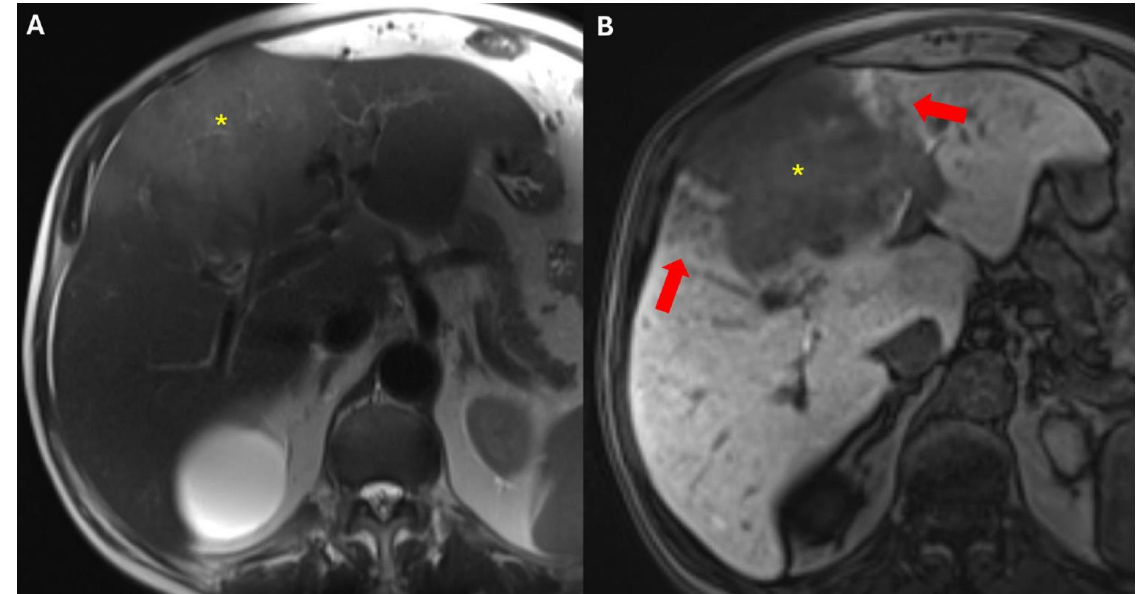
Los márgenes pobremente definidos, lobulados, la pérdida del contorno o un realce capsular incompleto también son signos que se han asociado a la IMV.



RM hepática T2FS (arriba izquierda), T2 (abajo izquierda) y T1FS contraste extracelular (derecha). En (A) CHC de bordes mal definidos, sin pseudocápsula, con un realce heterogéneo en fase arterial (flechas rojas). En contraposición, en (B) CHC uninodular, bien delimitado, con bordes bien definidos y un realce capsular completo (flechas azules).

HIPOSEÑAL PERITUMORAL EN FASE HEPATOBILIAR:

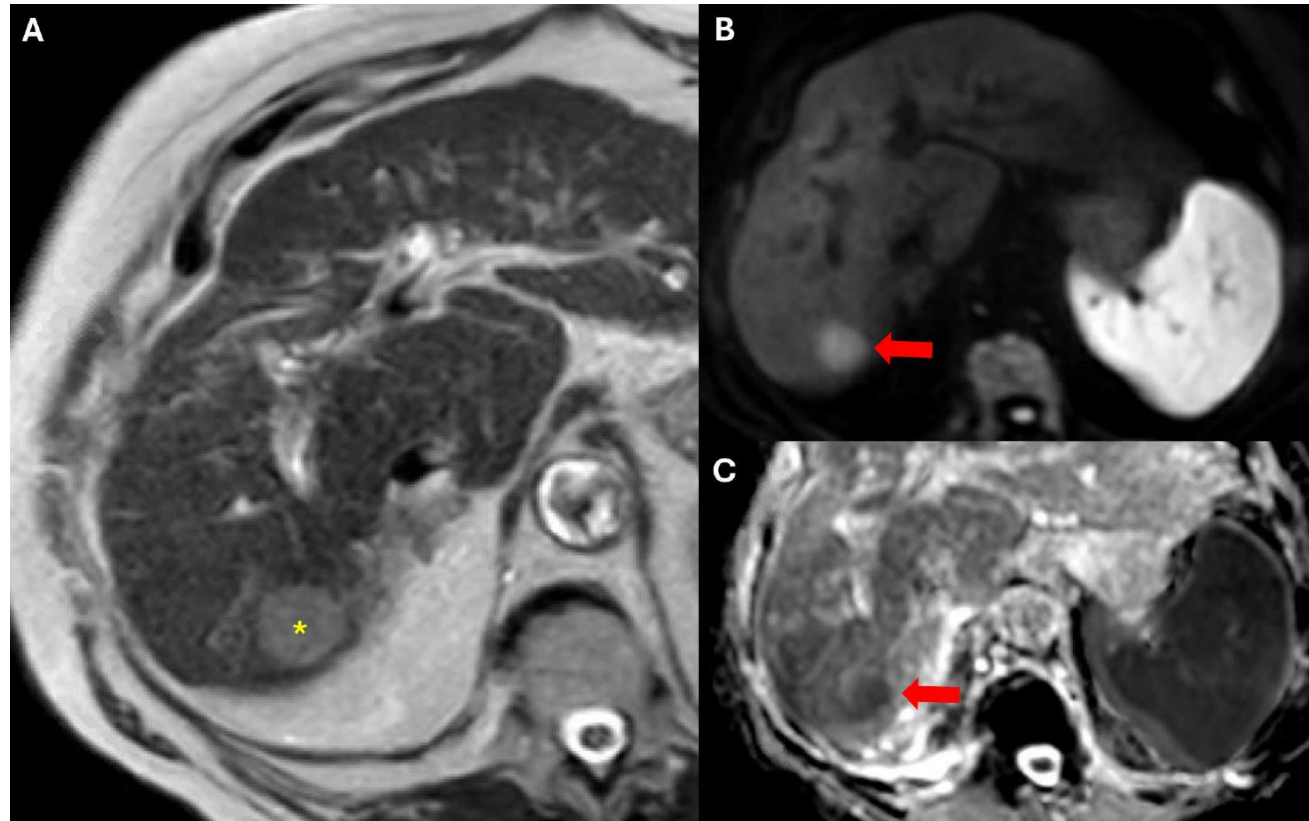
Área de baja señal del parénquima hepático que rodea al tumor en la fase hepatobiliar (RM con contraste hepatoespecífico). Se ha relacionado con IMV peritumoral manifestada como pérdida de función del OATP8 de los hepatocitos afectados próximos al tumor (transportador de membrana responsable de incorporar el contraste a las células).



RM hepática T2 (A) y T1FS con contraste (hepatoespecífico) en fase hepatobiliar (B). CHC de gran tamaño en segmento 4 (*). En la fase hepatoespecífica del estudio dinámico muestra hiposeñal tanto de la lesión principal como del parénquima hepático adyacente (flechas).

COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE (ADC) BAJO:

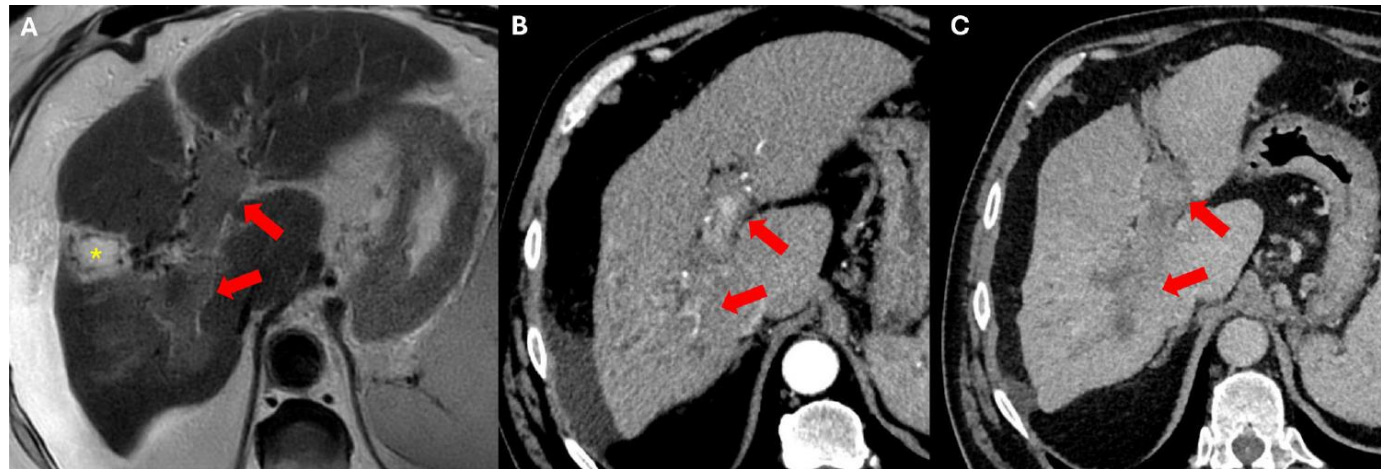
Los valores bajos de CDA, típicos de malignidad, se relacionan con el grado histológico y la IMV en el CHC.



CDA bajo. RM hepática con secuencias T2 (A), difusión $b = 800$ (B) y CDA (C). CHC uninodular en margen posterior del segmento 7 (*) con marcada restricción de la difusión (flechas) (valor de CDA de $0,96 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

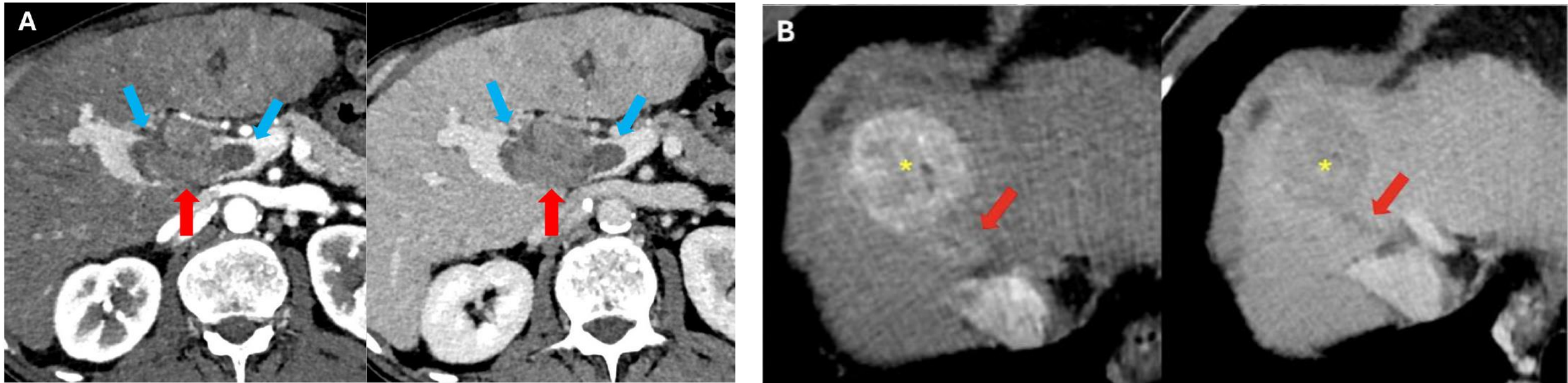
3. Invasión vascular

- Afectación macroscópica o "**Tumor en vena**" (LR-TIV): vaso expandido con trombo con realce inequívoco. En ocasiones hay situaciones más complejas:
 - Coexistencia trombo tumoral y no tumoral.
 - Signos indirectos de invasión vascular (sospechoso, pero no suficiente para TIV)
 - Vaso ocluido con paredes mal definidas
 - Vaso ocluido con restricción de la difusión
 - Vaso ocluido o mal visualizado en contigüidad con una masa intrahepática
 - Realce heterogéneo de un vaso.



RM hepática T2 (A) y TC hepática con CIV en fases arterial (B) y portal (C). CHC tratado con radiofrecuencia (*) y actual sospecha de recidiva. Extenso trombo tumoral que afecta a todo el eje portal intrahepático (flechas). Presenta una señal de tejido sólido y realce de contraste con lavado, inequívoco para el diagnóstico de invasión tumoral vascular.

3. Invasión vascular

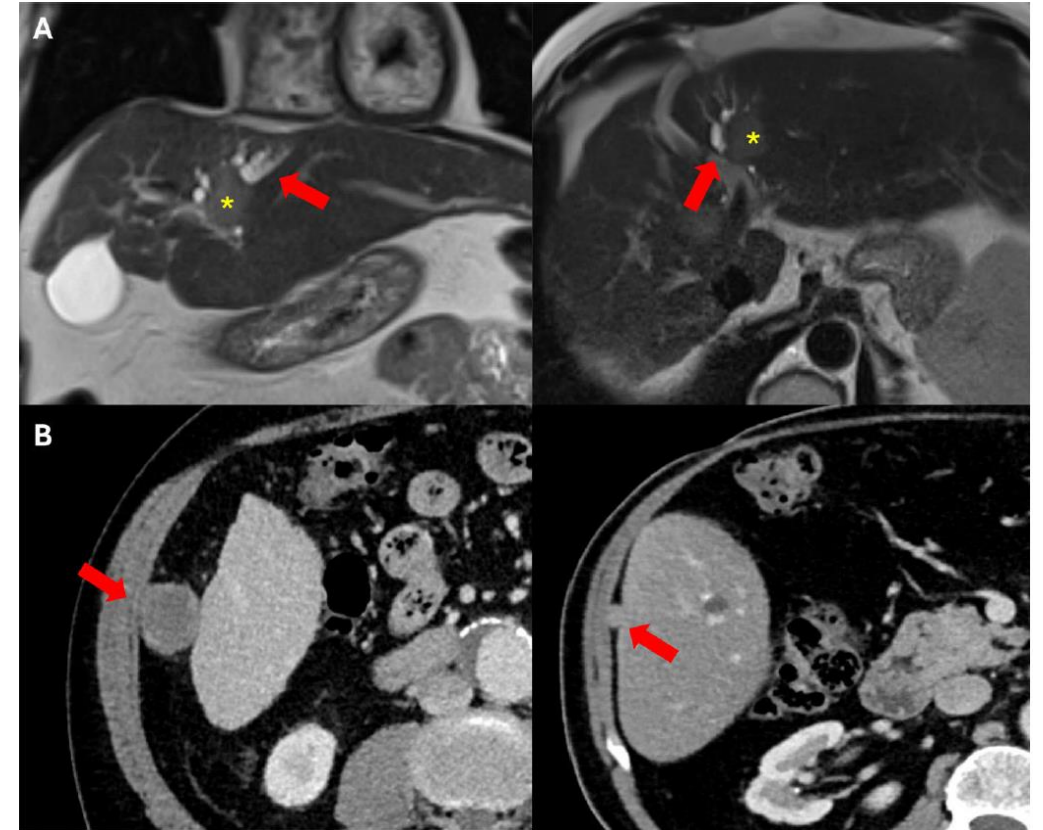


A) TC hepática fases arterial y portal. Coexistencia de trombo tumoral (flecha roja) con realce y lavado, y de trombo no tumoral (flechas azules), de disposición periférica y sin realce de contraste en ninguna de las fases.

B) TC hepática fases arterial y portal. CHC en cúpula hepática (*). La vena suprahepática media (flecha) presenta un realce heterogéneo y anómalo con íntimo contacto con la masa. Aunque no se delimite el trombo tumoral, es altamente sospechoso de invasión vascular.

4. Invasión local

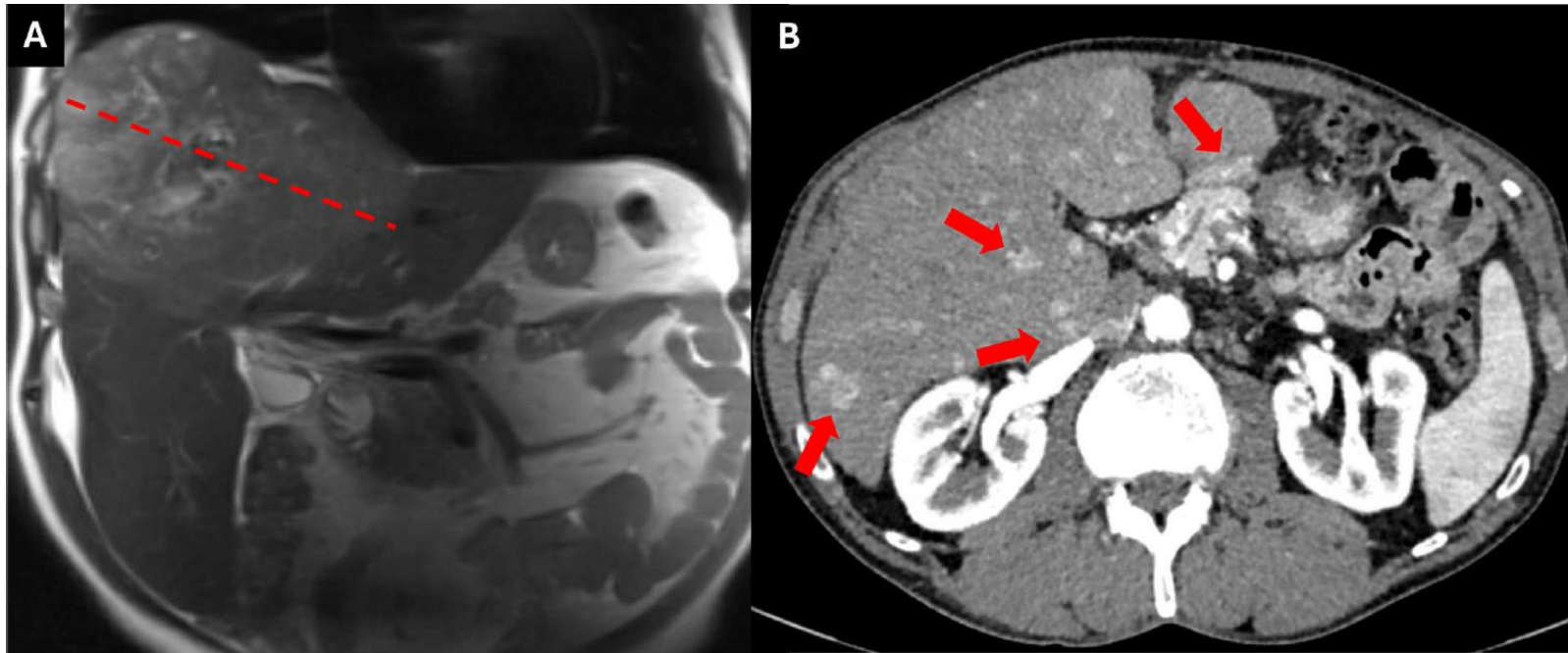
- **Invasión de la vía biliar:** aunque no condiciona de por sí un estadio avanzado, se ha relacionado con peor pronóstico y mayor recurrencia postquirúrgica y por su frecuente asociación con la invasión portal. Ha de plantearse el diagnóstico diferencial con colangiocarcinoma o tumores mixtos (hepato-colangiocarcinoma).
- **Rotura de la cápsula/afectación del peritoneo local:** las lesiones grandes o exofíticas pueden ocasionar disrupción de la cápsula hepática, lo que supone una vía de diseminación peritoneal, suponiendo un estadio avanzado.



A) RM hepática en secuencias T2 coronal y axial con foco de CHC (*) en lóbulo hepático izquierdo, que condiciona dilatación local de canalículos biliares (flechas). B) CHC avanzado en tratamiento sistémico. TC con contraste intravenoso en fase portal. Se aprecian implantes peritoneales nodulares perihepáticos (flechas).

5. Carga tumoral intrahepática extensa

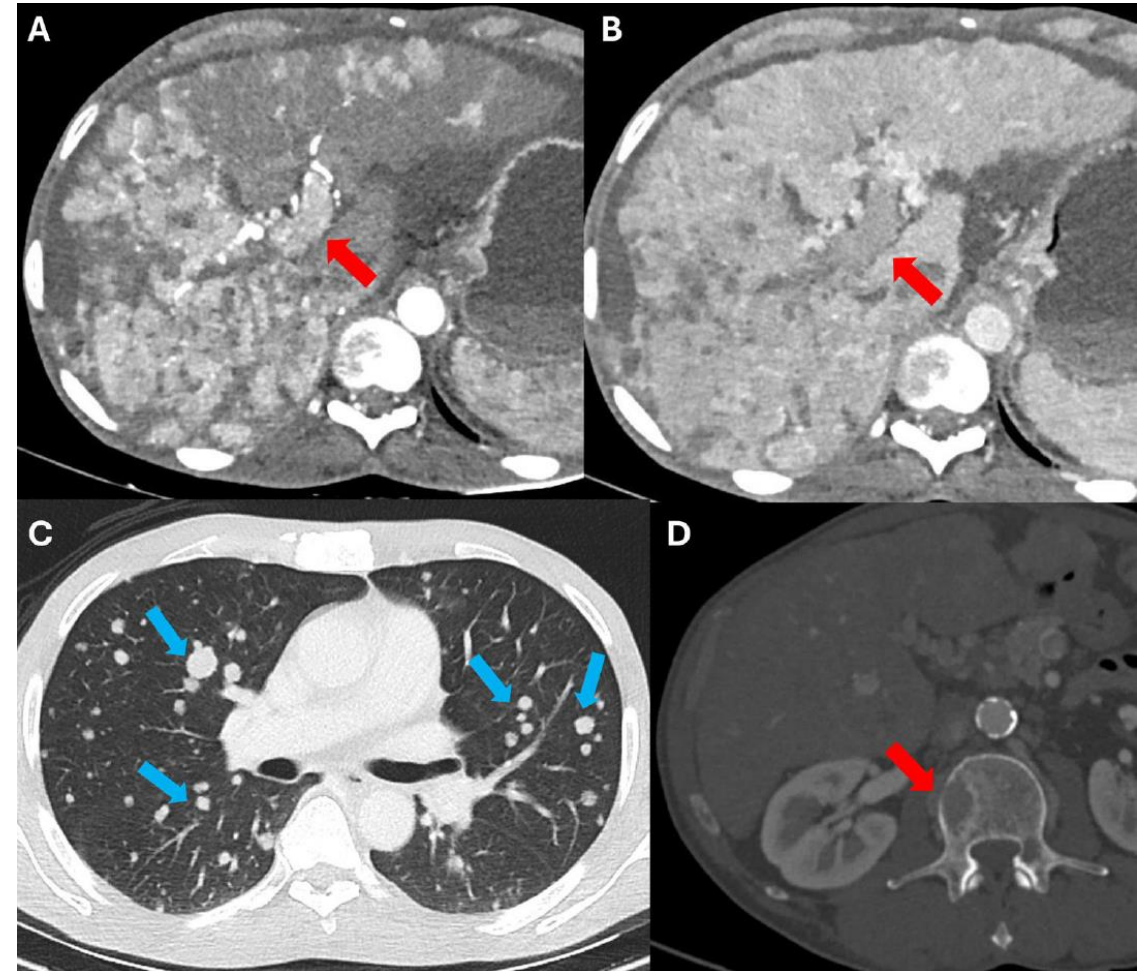
- Se considera **estadio avanzado** a aquellos pacientes con tumores no candidatos a ser tratados con terapias locorregionales (a pesar de tener únicamente enfermedad intrahepática). Se incluyen en este caso tumores de gran tamaño, tumores de localización central, o multifocalidad extensa.



A) RM hepática secuencias T2 coronal. Gran masa que corresponde a un CHC (línea de puntos) que ocupa la cúpula hepática, gran parte del lóbulo hepático derecho, el segmento 4 y parte de los segmentos 2-3, irresecable mediante cirugía. B) TC hepática con contraste intravenoso en fase arterial. CHC uninodular tratado previamente con cirugía, con sospecha actual de progresión tumoral. Múltiples nódulos hipervasculares (flechas) con comportamiento de CHC, bilobares, incontables, con patrón "en cielo estrellado".

6. Enfermedad extrahepática

- Localización metastásica más frecuente: **pulmón y hueso** (no suelen suponer un problema diagnóstico).
- **Metástasis suprarrenales**, menos frecuentes pero más difíciles de caracterizar. Especial atención al grado de heterogeneidad, realce arterial, patrón de crecimiento y restricción de la difusión.
- Especial atención a la **afectación ganglionar**. La región periceliaca, periportal, retroperitoneal y en ángulos cardiofrénicos son localizaciones compartidas por diseminación linfática y por estados congestivos, como la cirrosis con o sin descompensación hidrópica y también postrasplante, ambos comunes en estos pacientes.

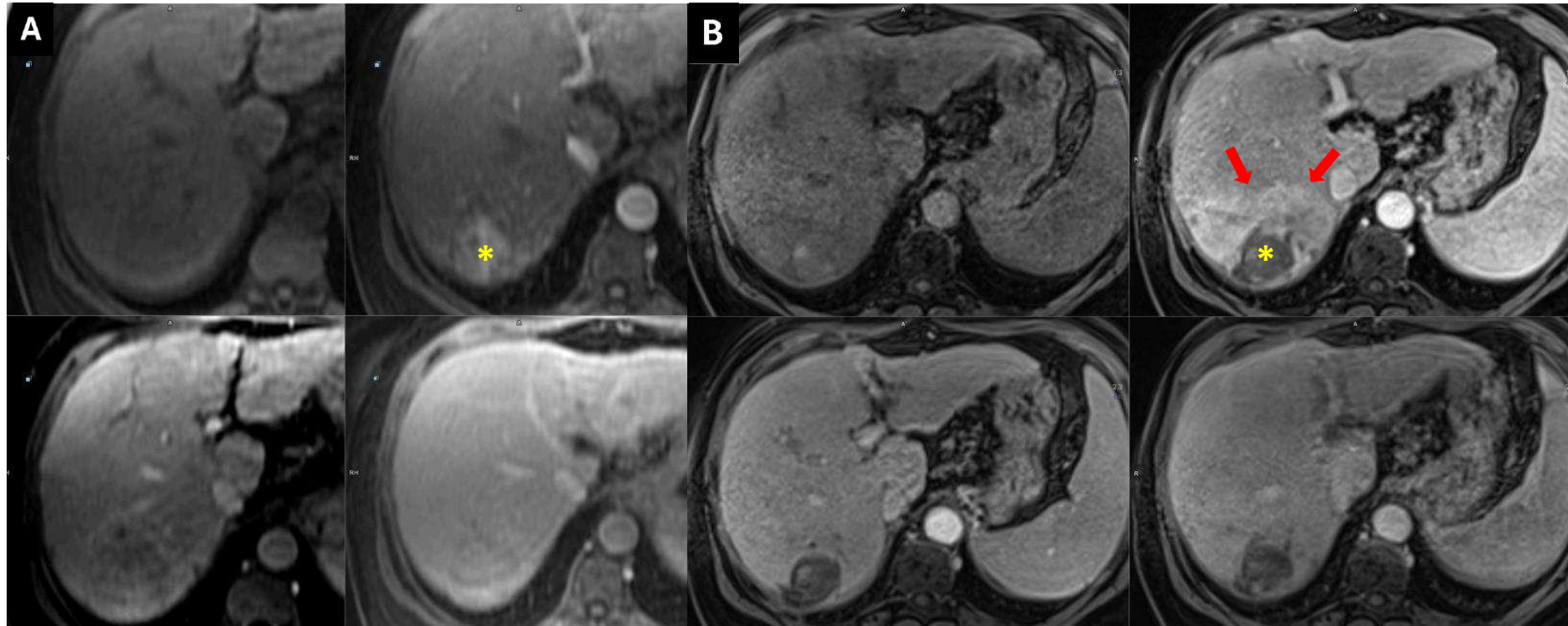


Debut de insuficiencia hepática severa de origen desconocido y síndrome general. TC hepática en fases arterial (derecha) y portal (izquierda) con hepatocarcinoma difuso e invasión vascular en portal principal (flechas rojas, A y B). Se trata de un estadio avanzado con enfermedad extrahepática con múltiples metástasis pulmonares (flechas azules, C) y metástasis óseas, líticas (flecha roja, D).

7. Retos en el seguimiento y valoración de la respuesta.

- La **coexistencia de tumor y la cirrosis** subyacente ponen en riesgo a estos pacientes de sufrir tanto una progresión tumoral como una descompensación de su enfermedad de base, por lo que los criterios de evaluación de enfermedad deben ser claros para asegurar el beneficio del tratamiento.
- En estadios PRECOCES e INTERMEDIOS, donde predominan los tratamientos con intención curativa o locorregional (resección quirúrgica, ablación percutánea y terapias intraarteriales), se está consolidando como herramienta más fiable el sistema **LI-RADS Treatment Response Algorithm (LI-RADS TRA)**.
 - Clasifica en “**no viable**”, “**viable**” o “**equivoco**”, en función de la presencia de realce arterial nodular o irregular, lavado portal o progresión del tamaño.

7. Retos en el seguimiento y valoración de la respuesta.



A) RM hepática (estudio dinámico con contraste iv) de diagnóstico. CHC en segmento 7 (*) hipervascular en fase arterial, con lavado.
B) RM hepática (estudio dinámico con contraste iv) postratamiento mediante TACE (quimioembolización intraarterial). Se observa ausencia de realce de la lesión tratada (*) con áreas geográficas periféricas de realce en el parénquima adyacente en fase arterial, que desaparecen en el resto de fases, en contexto de hiperemia perilesional postratamiento. No se observan realces "tipo masa" por lo que la respuesta es buena, sin tumor viable (LR-TR no viable).

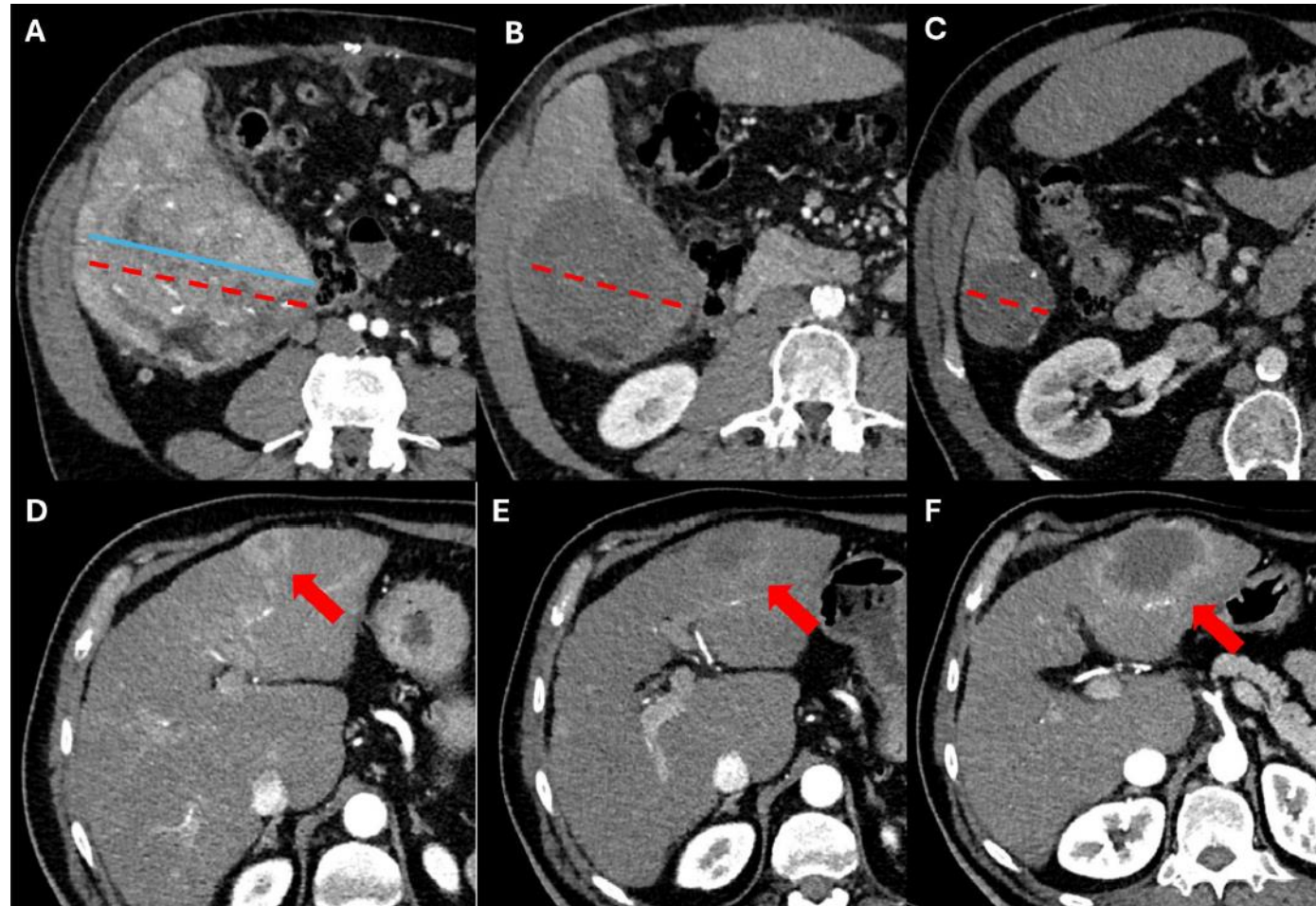
7. Retos en el seguimiento y valoración de la respuesta.

- En estadio AVANZADO, se han abierto las puertas a nuevos fármacos en el ámbito de la **inmunoterapia**, combinados según la línea con inhibidores de tirosina quinasa y anti-VEGF (vascular endothelial growth factor).
 - 1ª línea: atezolizumab + bevacizumab (antiPD-L1 + antiVEGF), durvalumab + tremelimumab (antiPD-L1 + antiCTLA-4) y recientemente se ha aprobado la combinación de nivolumab + ipilimumab (antiPD-L1 + antiCTLA-4)
 - Estos fármacos pueden presentar patrones no convencionales de respuesta radiológica:
 - **Pseudoprogresión**: aumento inicial de tamaño tumoral por infiltración linfocitaria
 - **Respuestas paradójicas**: respuesta heterogénea de las lesiones debido a diferencias biológicas
 - **Hiperprogresión**: aceleración rápida del crecimiento tumoral tras iniciar el tratamiento
 - Además, la combinación con antiangiogénicos disminuye la vascularización, lo que se traduce en las pruebas de imagen en menor realce arterial, no siempre ligado a una disminución de tamaño.
 - Para abordar estos problemas, se introdujeron los criterios RECIST modificados (**mRECIST**) y los aplicados a la inmunoterapia (**iRECIST**).
-

Resumen de las principales diferencias de criterios RECIST

	RECIST 1.1	mRECIST	iRECIST
Medida de las lesiones	Unidimensional	Unidimensional	Unidimensional
Parámetro evaluado	Tamaño total	Tumor viable	Tamaño total
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana	Desaparición de realce arterial intratumoral en todas las lesiones diana	Desaparición de todas las lesiones, precisa confirmación
Respuesta parcial (RP)	Disminución > 30% de la suma de diámetros de las lesiones diana	Disminución > 30% de la suma de diámetros de las lesiones con realce arterial	Disminución > 30% de la suma de diámetros de las lesiones diana (en ausencia de lesiones nuevas o progresión de lesiones no diana)
Enfermedad estable (EE)	Ni RC ni PE	Ni RC ni PE	Ni RC ni PE
Progresión enfermedad (PE)	Aumento > 20% de la suma de diámetros de las lesiones diana	Aumento > 20% de la suma de diámetros de las lesiones con realce arterial	• iUPD (progresión enfermedad inmune no confirmada): aumento > 20% de la suma de diámetros de lesiones diana desde el nadir, progresión de lesiones no diana o aparición de nuevas lesiones • iCPD (progresión enfermedad inmune confirmada): tras 4-8 semanas de la iUPD, aumento de las lesiones diana, progresión de lesiones no diana o aparición de nuevas lesiones

EE: enfermedad estable; iCPD: *immune Confirmed Progressive Disease*; iRECIST: *immune RECIST*; iUPD: *immune Unconfirmed Progressive Disease*; mRECIST: *Modified RECIST*; PE: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RP: respuesta parcial.

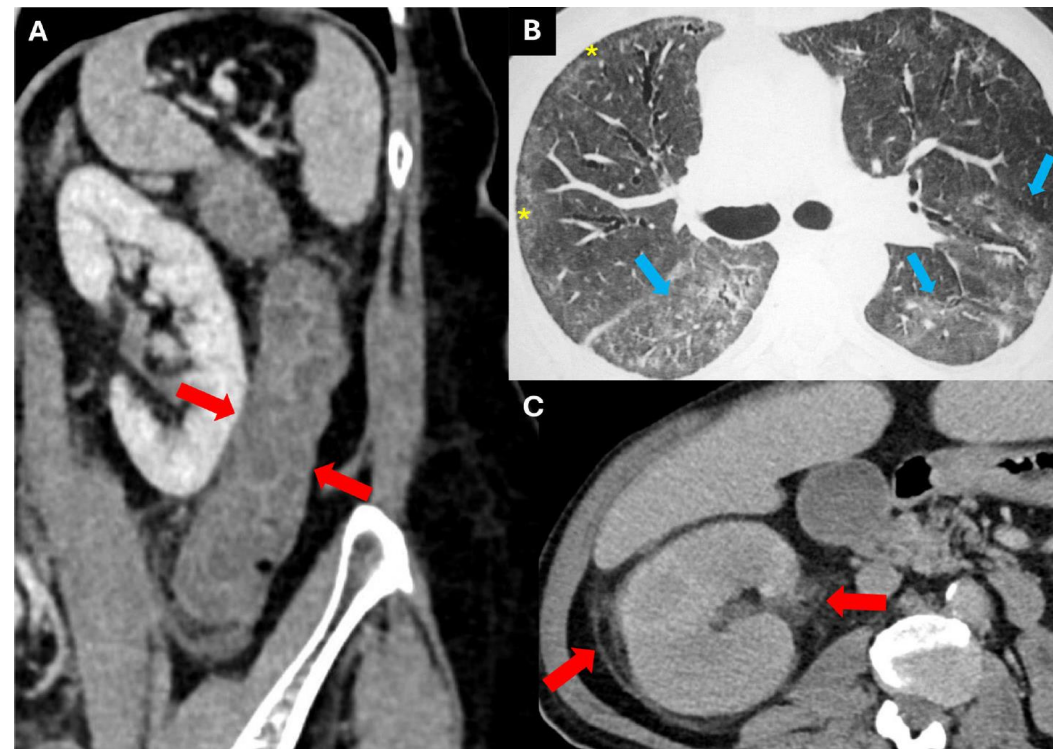


Diferentes respuestas y formas de valoración a la inmunoterapia. En la fila superior, CHC con tratamiento sistémico (atezolizumab + bevacizumab) al inicio (A), a los 6 meses (B) y a los 2 años, imágenes de TC con CIV en fase arterial. Según criterios RECIST 1.1 (rojo) pasado este tiempo está en respuesta parcial; sin embargo, si se aplica el mRECIST (azul), se podría decir que alcanza respuesta completa a los 6 meses, ya que no se aprecia tejido tumoral con realce arterial.

En la fila inferior, CHC con mismo tratamiento. En el estudio inicial (D) se observa un nódulo hipervascular. En el primer control (E) aumenta de tamaño, a pesar de presentar menor realce, lo que plantea la duda entre una pseudoprogresión o progresión verdadera según criterios iRECIST. Finalmente se confirma progresión de la enfermedad en un control (F) a las 8 semanas con un aumento evidente de tamaño.

REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS:

- La inmunoterapia puede desencadenar eventos adversos inmunorrelacionados, los cuales difieren de las toxicidades habituales de la quimioterapia convencional.
- Son consecuencia de una activación exacerbada del sistema inmune y pueden manifestarse en distintos órganos (piel, tubo digestivo, pulmones, sistema endocrino. . .) y **su aparición se ha asociado a mayor respuesta al tratamiento.**
- Es importante reconocerlos en las pruebas de imagen de estos pacientes y advertir a los clínicos de su posibilidad, especialmente los eventos graves, que podrían implicar la suspensión del tratamiento.



A) CHC, BCLC-C, a tratamiento con atezolizumab + bevacizumab. Engrosamiento difuso de las paredes del colon izquierdo, de predominio submucoso (flechas rojas), en relación con **colitis inmunomediada**.

B) CHC a tratamiento con durvalumab + tremelimumab. Infiltrados en vidrio deslustrado en ambos pulmones (flechas azules), con tenue respeto del espacio inmediatamente subpleural (*), sugestivo de **neumonitis inmunomediada, con patrón NINE**.

C) CHC a tratamiento atezolizumab + bevacizumab. En TC por dolor lumbar se observa riñón derecho con parénquima difusamente edematoso, con estriación inflamatoria de la grasa del seno renal y de la grasa perirrenal (flechas rojas), en relación con **nefritis inmunomediada**.

CONCLUSIONES

- El manejo del **carcinoma hepatocelular** es **complejo** ya que además de la enfermedad oncológica es necesario tratar la enfermedad hepática crónica subyacente. Por ello, el enfoque del paciente debe atender a los tres pilares básicos del Algoritmo de Barcelona (BCLC): estado funcional del paciente, reserva hepática y extensión tumoral.
 - La **radiología** desempeña un papel central en la evaluación integral de estos tres pilares, aportando información clave y estandarizada que condiciona la estadificación, la selección terapéutica y el seguimiento evolutivo en el comité multidisciplinar.
 - Es fundamental **identificar y comprender los principales puntos de conflicto** diagnósticos y de seguimiento, así como mantenerse actualizado en las nuevas estrategias terapéuticas —especialmente la inmunoterapia— para garantizar una correcta interpretación radiológica y una toma de decisiones clínica adecuada y precoz.
-

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan EY, Danpanichkul P, Yong JN, Yu Z, Tan DJH, Lim WH, et al. Liver cancer in 2021: Global Burden of Disease study. *J Hepatol.* 2025;82:851---60.
2. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681---93.
3. Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, Dajani K, Bhargava R, Gilmour SM, et al. Sarcopenia in chronic liver disease: Impact on outcomes. *Liver Transpl.* 2019;25:1422---38.
4. Ronot M, Chernyak V, Burgoyne A, Chang J, Jiang H, Bashir M, et al. Imaging to predict prognosis in hepatocellular carcinoma: Current and future perspectives. *Radiology.* 2023;307:e221429.
5. Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, Mazzotti F, Mosconi C, Sportoletti C, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma? *Radiology.* 2016;279:432---42.
6. Wei H, Jiang H, Liu X, Qin Y, Zheng T, Liu S, et al. Can LIRADS imaging features at gadoxetic acid-enhanced MRI predict aggressive features on pathology of single hepatocellular carcinoma? *Eur J Radiol.* 2020;132:109312.
7. Surov A, Pech M, Omari J, Fischbach F, Damm R, Fischbach K, et al. Diffusion-weighted imaging reflects tumor grading and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2021;10:10---24.
8. Bae JS, Lee JM, Jeon SK, Yoo J, Park SJ, Yoon JH, et al. LIRADS tumor in vein at CT and hepatobiliary MRI. *Radiology.* 2022;302:107.
9. Zeng H, Xu LB, Wen JM, Zhang R, Zhu MS, Shi Xde, et al. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus. *Medicine.* 2015;94:e364.
10. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2000;216:698---703.
11. Arora S, Harmath C, Catania R, Mandler A, Fowler KJ, Borhani AA. Hepatocellular carcinoma: Metastatic pathways and extrahepatic findings. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46:3698---707.25.
12. Masch WR, Kampalath R, Parikh N, Shampain KA, Aslam A, Chernyak V. Imaging of treatment response during systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46:3625.
13. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52---60.
14. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekars S, et al. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18:e143---52.
15. Sangro B, Argemi J, Ronot M, Paradis V, Meyer T, Mazzaferro V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025;82:315---74.
16. Suzuki K, Yasui Y, Tsuchiya K, Matsumoto H, Yamazaki Y, Uchihara N, et al. Impact of immune related adverse events in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024;39:1183---9.