

CARCINOMA HEPATOCELULAR Y SU EPIDEMIOLOGÍA INTERNACIONAL

Constanza Massé Riquelme^{a*}

Javiera Saitúa Zunzunegui^a

Constanza Troc Platzer^a

Valeria Vaccarezza Flanega^a

Beatriz De la Maza Prado^a

Fernando José Descalzi Rojas^a

Xaviera Molina Avendaño^b

Ximena Aguilera Sanhueza^c

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

^bEnfermera, Mg en Salud Pública, Investigadora y Docente del Centro de Epidemiología, Universidad del Desarrollo.

^cMinistra de Salud de Chile. Médica Cirujana, Especialista en Salud Pública.

Artículo recibido el 09 de julio, 2023. Aceptado en versión corregida el 18 de diciembre, 2023.

RESUMEN

Introducción: El cáncer hepático es una neoplasia maligna del hígado, que se desarrolla generalmente en contexto de una enfermedad hepática crónica. La relevancia de esta patología y al mismo tiempo lo que nos motiva a investigar más de ella es que es un cáncer prevenible, por lo que mientras más se conoce mejor se puede prevenir. **Objetivo:** recopilar información relevante respecto a la clínica, diagnóstico y factores de riesgo del hepatocarcinoma y realizar una descripción epidemiológica internacional de la enfermedad. **Metodología:** Esta investigación se realizó siguiendo un diseño descriptivo observacional, basado en fuentes secundarias. Se realiza una revisión bibliográfica a partir de *papers*, libros y páginas internacionales de epidemiología, tales como Institute of Health Metrics and Evaluation y GLOBOCAN, desde 1980 hasta 2022. Con respecto al tipo de publicación, no hay criterios de exclusión, pero se le dio preferencia a metaanálisis, revisiones sistemáticas y *reviews*. Las variables analizadas fueron magnitud, variación en el tiempo, lugar y persona (específicamente sexo y edad). Para el análisis estadístico se utilizó Microsoft Excel versión 16.62. **Resultado:** se describe la presentación clínica, criterios diagnósticos, factores de riesgo, patogenia, secuelas y letalidad del hepatocarcinoma, y se ve su incidencia, prevalencia y mortalidad a nivel mundial de acuerdo a tiempo, edad, sexo y lugar. **Discusión:** El hepatocarcinoma es un cáncer que se desarrolla en contexto de enfermedad hepática crónica. Tiene más de una etiología, siendo más frecuente el VHC en hombres y el VHB en mujeres, y es más prevalente en personas de estrato socioeconómico bajo. Si bien existe el screening con ecografía abdominal, el hepatocarcinoma se diagnostica tardíamente. A nivel epidemiológico, se ve que el hepatocarcinoma es poco prevalente, pero con altas tasas de mortalidad. **Conclusión:** el hepatocarcinoma es un cáncer de alta letalidad, en el cual manejar los factores de riesgo y ampliar el screening podrían disminuir su incidencia y mortalidad. **Palabras clave:** Hepatocarcinoma, Epidemiología, Internacional, Factores de riesgo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer hepático es una neoplasia maligna del hígado¹. Los tumores hepáticos primarios pueden originarse de los hepatocitos, del epitelio biliar o tejido mesenquimático. Mas del 90% de los cánceres primarios del hígado son hepatocarcinoma (CHC), un tumor primario originado de los hepatocitos. Estos se desarrollan generalmente en contexto de una enfermedad hepática crónica, particularmente cirrosis, cuyas etiologías principales son hígado graso, consumo de alcohol de riesgo y virus hepatotropos²⁻⁴.

El objetivo de este estudio es recopilar información relevante respecto a la clínica, diagnóstico y factores de riesgo del hepatocarcinoma y realizar una descripción epidemiológica internacional de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Esta revisión se realizó siguiendo un diseño descriptivo observacional. Como fuentes de

información, se emplearon *papers*, libros y páginas internacionales de epidemiología, con un filtro de que sean en inglés o español, y entre los años 1980 y 2022. Las fuentes utilizadas para la introducción y desarrollo fueron "Harrison: principios de medicina interna" edición 19, CDC, PubMed, UpToDate, Google Scholar, OMS (GLOBOCAN), NIH, IHME y Scielo Por otro lado, para la sección de resultados se usaron datos del Institute of Health Metrics and Evaluation y nuevamente de GLOBOCAN. Las variables analizadas fueron magnitud, variación en el tiempo, lugar y persona (específicamente sexo y edad). Por último, se usaron tasas tanto crudas como ajustadas obtenidas de la literatura. Para el análisis estadístico se utilizó Microsoft Excel versión 16.62.

RESULTADOS

Presentación clínica

Generalmente los CHC son asintomáticos, sin embargo, los pacientes pueden presentar clínica de cirrosis, como ascitis, ictericia, baja de peso o

*Correspondencia: cmasser@udd.cl
2023, Revista Confluencia, 6(2), 12-19



anorexia⁵. También pueden presentar ciertos síndromes paraneoplásicos⁶, y otras complicaciones como shock hipovolémico por ruptura tumoral, masa palpable, fiebre por necrosis tumoral, etc⁷. Esto junto con la baja adherencia al tamizaje con ecografía abdominal en pacientes con cirrosis, explican por qué este cáncer suele diagnosticarse tardíamente, presentando 10% metástasis al momento del diagnóstico⁸⁻¹⁰.

Crterios diagnósticos

El diagnóstico se puede realizar como hallazgo en ecografía abdominal al realizar en tamizaje de hepatocarcinoma, como hallazgo incidental en una imagen o por las manifestaciones tardías antes mencionadas⁸.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante imágenes, dependiendo del tamaño del nódulo hepático:

- Si mide <1 cm se debe repetir la ecografía en 3-4 meses, si el tamaño se mantiene estable, se realiza una biopsia para confirmar diagnóstico; si el tamaño aumenta, debe realizarse un TAC o resonancia magnética con contraste.
- Si mide >1 cm, se debe realizar un TAC o resonancia sin necesidad de repetir la ecografía. Si hay hiperrealce en fase arterial y lavado en fase venosa portal, se confirma el diagnóstico. En caso contrario, debe realizarse una biopsia¹¹ (Figura 1)

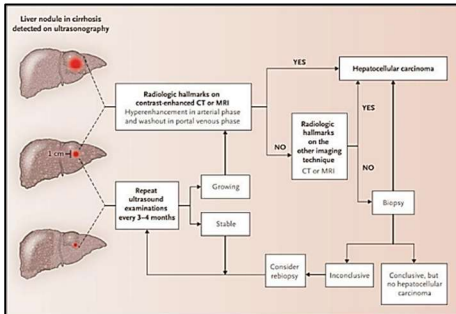


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del nódulo hepático en un paciente cirrótico.

Fisiopatología e historia natural de la enfermedad

1. Etiología

No existe solo una causa de hepatocarcinoma. La etiología puede ser viral, tóxica (aflatoxinas), genética o asociada a factores de riesgo como consumo excesivo de alcohol, obesidad, diabetes tipo 2, tabaquismo, entre otros¹².

Cuando se analiza ambos sexos en conjunto o los hombres por separado la etiología más frecuente es el virus hepatitis B (VHB), seguida de virus hepatitis C (VHC), luego alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y finalmente otras causas. Sin embargo, cuando se analiza a las mujeres por separado, el VHC pasa a ser la principal etiología, seguida de VHB, alcohol, EHNA y por último otros¹³.

2. Patogenia

El individuo sano se expone a un agente etiológico que produce una lesión hepática, lo cual desencena

un ciclo de necrosis, inflamación y regeneración, de forma asintomática, que conducirán a una enfermedad hepática crónica y, finalmente, cirrosis hepática, donde pueden aparecer los estigmas de daño hepático^{12,14}.

A nivel molecular, aumenta el recambio celular que conduce a acortamiento y disfunción de los telómeros, daño en el ADN e inestabilidad cromosómica. Se ven afectados los puntos de control de la apoptosis que perjudican la regeneración de tejidos y aumentan la presión selectiva para clones de células madre y de crecimiento anormal. Además, el envejecimiento de los hepatocitos, la disfunción regenerativa, la infiltración de células inmunitarias, la fibrosis y la esteatosis contribuyen a aumentar la producción de citoquinas y factores de crecimiento de acción local y sistémica, generando crecimiento aberrante y finalizando con la inmortalización de clones malignos¹⁵.

A nivel celular, se desarrolla un pequeño foco monoclonal (foco displásico, <1 mm) que se expande en un nódulo displásico (>1 mm). Los nódulos displásicos de bajo grado evolucionan a nódulos displásicos de alto grado al incrementar su atipia citológica y arquitectural, siendo esta una disminución del número de espacios portaes que se acompaña de un aumento de la vascularización. Finalmente, pasa a ser un carcinoma hepatocelular temprano cuando el tumor invade el estroma de los espacios portaes restantes. Desde ahí, sigue progresando con hipervascularización, invasión venosa, necrosis, hemorragia y, en etapas tardías, metástasis¹⁶⁻¹⁸.

3. Clasificación de estadios del cáncer

La clasificación más usada para CHC es la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), para predicción de pronóstico y recomendación de tratamiento. Esta se basa en: función hepática; carga tumoral; síntomas relacionados o performance status test; concentración de alfa fetoproteína; score de albúmina-bilirrubina; Child-Pugh; y MELD. En esta clasificación se pueden reconocer 4 etapas clínicas: el CHC muy temprano (0) se define tumor único ≤2 cm; el CHC temprano (A) se define como un único tumor de cualquier tamaño, o 2-3 nódulos ≤3 cm; el CHC intermedio (B) se define como multinodular (>3) con función hepática conservada y PST 0; el CHC avanzado (C) se define como invasión vascular o extrahepática con función hepática conservada y PST 1-2; y el CHC terminal (D) se define como PST 3-4 o función hepática disminuida¹⁹.

4. Secuelas

Los riesgos asociados al CHC son las complicaciones de la cirugía respectiva, como derrame pleural (20%) ictericia prolongada, ascitis refractaria al tratamiento (20%), retraso en la cicatrización de heridas (14%), infección (7%) e insuficiencia hepática (4%); y la disminución de la



sobrevida²⁰. Las muertes postoperatorias son causadas por ascitis refractaria a la terapia, insuficiencia hepática e infección²¹. La incidencia de recurrencia posterior a la resección completa de la lesión es entre 55% y 100%, y constituye la principal causa de muerte en los pacientes con CHC²².

5. Letalidad

Según el IHME, la letalidad de cáncer hepático en el mundo, para ambos sexos en 2019 fue de 64,84 %, siendo la 3ª causa de muerte asociada al cáncer a nivel global en 2019^{13,23}.

La sobrevida de los pacientes con CHC en general es baja. La clasificación BCLC estima la supervivencia mediana del CHC tratado con la terapia de primera línea acorde a cada etapa del cáncer. De acuerdo a esto, la supervivencia esperada de los pacientes con CHC es superior a 5 años, 2,5 años, 2 años, y 3 meses para etapas BCLC 0/A, B, C y D, respectivamente¹⁹.

6. Factores de riesgo y determinantes del problema

El principal factor de riesgo es la cirrosis, tanto así que un tercio de los pacientes con cirrosis llegan a desarrollar CHC. Las causas más importantes de cirrosis son las hepatitis, el alcoholismo y el hígado graso no alcohólico²⁴⁻²⁶. Ahondando en las hepatitis, las principales son el VHB y VHC^{16,27}. En estudios realizados en EEUU, se observó que los hispanos nacidos en ese país tienen mayor riesgo que los caucásicos de desarrollar CHC por infección de VHB y VHC. Asimismo, se evidenció que la población asiática tiene mayor riesgo de contraer VHC y, en consecuencia, desarrollar cirrosis y posterior CHC. Además, ciertas regiones de Asia tienen tasas de incidencia de CHC más altas que otras regiones del mundo debido a la alta prevalencia de VHB²⁸.

El carcinógeno químico natural más estudiado es la aflatoxina B1 proveniente del hongo *Aspergillus*, esta contamina alimentos y es directamente proporcional con la frecuencia de CHC en África y China²⁴. Otros factores de riesgo son el tabaco²⁹, la Diabetes Mellitus³⁰, la obesidad³¹ y la porfiria aguda intermitente³². También existen factores genéticos como hemocromatosis³³.

En cuanto al nivel socioeconómico (NSE), los casos de CHC a menudo se agrupan en áreas de NSE bajo en comparación con la población general, por ejemplo, áreas que reportan alto desempleo, alta pobreza y bajo nivel educacional²⁸. Además, las personas que pertenecen a NSE bajo, presentan mayor prevalencia de factores de riesgo que predisponen a cáncer hepático³⁴⁻³⁶ así como menos acceso a seguros de salud, vacunas de VHB, tamizaje y tratamiento³⁷⁻⁴⁰ y en caso de tener tratamiento tienen peores *outcomes* y menor sobrevida⁴¹.

Desde el punto de vista demográfico, el CHC es

dos a cuatro veces más común en hombres que mujeres. Esto se explica por mayor exposición a factores de riesgo como tabaquismo y consumo de alcohol en sexo masculino²⁸. Por otro lado, en Estados Unidos se encontró una tasa de mortalidad significativamente más alta por CHC en los latinos que en los no latinos²⁸. Además, el CHC tiene el doble de tasa de incidencia en asiáticos americanos que afroamericanos, y estos dos veces más que los caucásicos²⁸.

Algunos factores protectores son la vacuna de VHB y el tratamiento de las hepatitis virales B y C^{42,43}. También se ha demostrado que medicamentos como las estatinas⁴⁴, la aspirina, otros antiinflamatorios no esteroideos⁴⁵ y la Metformina en pacientes con Diabetes Mellitus⁴⁶ disminuyen el riesgo de CHC. Otras medidas de estilo de vida que disminuyen el riesgo son el café⁴⁷, algunos elementos de la dieta⁴⁸ y la actividad física⁴⁹. Por último, hay pruebas de que la cirugía bariátrica en pacientes con MAFLD y obesidad también previene la aparición de CHC⁵⁰.

Situación epidemiológica internacional

1. Magnitud

En 2020, GLOBOCAN posicionó al cáncer hepático como el tercer cáncer con más muertes y el séptimo cáncer más prevalente a nivel mundial. El número total de casos nuevos fue de 905.677, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 9,5 por 100.000 habitantes. La mortalidad a nivel mundial fue de 830.180 defunciones, con una tasa ajustada por edad de 8,7 por 100.000 habitantes. El número de casos totales de cáncer hepático el 2020 fue 449.222, pero datos de la tasa de prevalencia no existen²³.

Por otra parte, el IHME determinó que en 2019 la cantidad de casos nuevos de hepatocarcinoma fue de 534.364 y su tasa de incidencia ajustada por edad fue de 6,51 casos por 100.000 habitantes. Con respecto a la mortalidad, se observaron 484.576 defunciones en el mundo con una tasa ajustada de 5,95 muertes por 100.000 habitantes. Finalmente, la prevalencia mundial fue de 747.288 casos en 2019, con una tasa ajustada por edad de 9,06 por 100.000 habitantes¹³.

2. Variación por tiempo y lugar

Observando los datos entregados por el IHME sobre las tasas de incidencia ajustadas por edad, se evidencia que el 2019 a nivel global la tasa es de 6,51 casos nuevos por 100.000 habitantes. Solo Asia presenta una tasa mayor a esta, con 7,97 casos por 100.000 habitantes. Las regiones de África, Europa y América presentan tasas de 5,65, 4,34 y 3,92 casos nuevos por 100.000 habitantes respectivamente, todas menores que la tasa mundial. La variación porcentual de la incidencia a través del tiempo (1990-2019) en el mundo ha disminuido un 27,5%, Asia ha seguido la misma tendencia, bajando 43,4% su incidencia entre estos años. Al contrario, las regiones de África, Europa y América han demostrado tener



alzas de incidencia de 5,2%, 34,4% y 56,8% respectivamente¹³ (Figura 1).

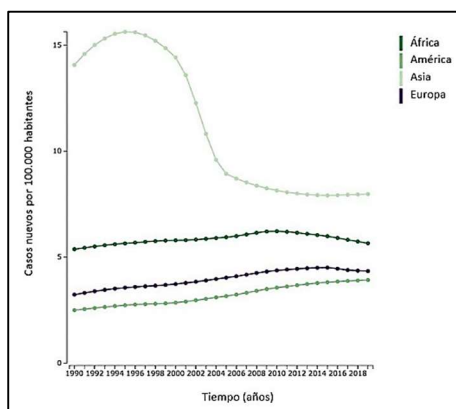


Figura 1. Tasas ajustadas por edad de incidencia del cáncer hepático según año (1990-2019), ambos sexos, en las 4 regiones del mundo.

Con respecto a la mortalidad, la tasa mundial ajustadas por edad del año 2019 es de 5,95 defunciones por 100.000 habitantes. Al igual que la incidencia, solo Asia presenta una tasa mayor (7,22 defunciones por 100.000 habitantes), mientras que África, Europa y América presentan tasas menores a la mundial, siendo estas 5,91, 3,87 y 3,61 muertes por 100.000 habitantes respectivamente. La variación porcentual de la mortalidad entre 1990 y 2019 a nivel mundial ha disminuido un 33,3%, la mortalidad de Asia ha disminuido un 48,7%, siguiendo la misma dirección. En contraste, los continentes de África, Europa y América han aumentado la mortalidad en 3,9%, 19,4% y 45,6% respectivamente¹³ (Figura 2).

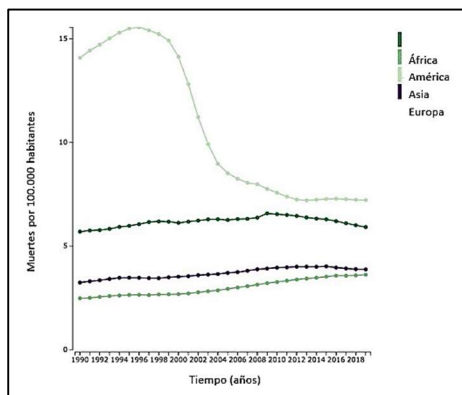


Figura 2. Tasas ajustadas por edad de mortalidad por cáncer hepático según año (1990-2019), ambos sexos, en las 4 regiones del mundo.

En el análisis de distribución de la enfermedad por NSE por ingresos el año 2020, vemos heterogeneidad. Los países con mayor incidencia son los de ingresos medios altos, presentando una tasa ajustada por edad de 13 casos nuevos por 100.000 habitantes, seguido de los países con ingresos altos, luego los de bajo ingreso y por último los de ingresos medios bajos, presentando estos una incidencia de 5,8 casos por 100.000 habitantes²³. Con respecto a la mortalidad, se observa que la mayor es la de los países de ingresos medios altos (12,4 defunciones por 100.000 habitantes) y la menor la de los países de ingresos medios bajos (5,5 defunciones por

100.000 habitantes). Vale la pena comentar que la razón entre incidencia y mortalidad en todos los NSE es cercana a 1, siendo el estrato que más se aleja de 1 el de altos ingresos (1,4)²³.

3. Variación por tiempo y sexo

En 2019 a nivel global, la incidencia ajustada por edad de cáncer hepático en hombres fue de 9,71 casos por 100.000 habitantes, mientras que en mujeres fue de 3,63 casos por 100.000 habitantes, tendiendo los hombres casi tres veces más riesgo de presentar esta patología.

La variación porcentual (1990-2019) tanto en hombres como mujeres fue similar a la mundial (25,5%). Por otra parte, la mortalidad ajustada por edad fue de 8,73 y 3,46 defunciones por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente. Esto implica que los hombres tienen 2,5 veces más riesgo que las mujeres de morir por cáncer hepático. Nuevamente la variación porcentual (1990-2019) fue similar a la global (33,3%)¹³.

4. Variación por edad

La incidencia y mortalidad del cáncer hepático aumenta con la edad, formando una curva en J. En el año 2019, la incidencia mundial de cáncer hepático fue de 5,58 casos nuevos por cada 100.000 habitantes para edades de 0-6 días. A continuación, disminuye aproximadamente a un tercio a los 7-27 días, y luego a menos de un caso nuevo por cada 100.000 habitantes desde los 28 días a los 29 años de vida. Posteriormente, la incidencia aumenta de forma exponencial desde los 30 a los 89 años, alcanzando una incidencia de 57²⁶. casos nuevos por cada 100.000 habitantes en el rango de 85 a 89 años. Finalmente, la incidencia baja constantemente desde los 90 años en adelante¹³ (Figura 3).

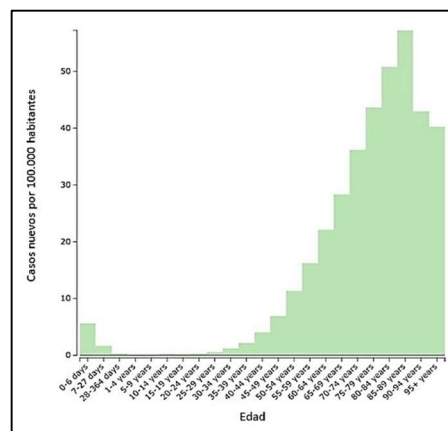


Figura 3. Tasas crudas de incidencia del cáncer hepático según edad, ambos sexos, en el mundo (2019).

La tasa de mortalidad mundial se comportó similar a la tasa de incidencia del mismo año; entre los 0-6 días de vida fue de 7,45 muertes por cada 100.000 habitantes, cifra que disminuye drásticamente hasta el primer año; de 1 a los 34 años de vida, la mortalidad se mantiene menor a 1 caso por 100.000



habitantes; y desde los 35 a 95 años y más, la tasa de mortalidad fue aumentando de forma muy similar a una curva de crecimiento exponencial¹³ (Figura 4).

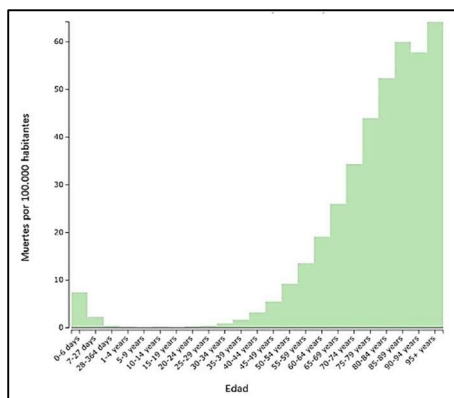


Figura 4. Tasas crudas de mortalidad por cáncer hepático según edad, ambos sexos, en el mundo (2019)

DISCUSIÓN

El hepatocarcinoma es un cáncer que se desarrolla en contexto de enfermedad hepática crónica. Tiene más de una etiología, siendo más frecuente el VHC en hombres y el VHB en mujeres, y es más prevalente en personas de estrato socioeconómico bajo. Si bien existe el screening con ecografía abdominal, el hepatocarcinoma se diagnostica tardíamente, presentando metástasis hasta el 10% de los casos al momento del diagnóstico y una letalidad del 65%, siendo la principal causa de muerte en pacientes con DHC^{2,10,13,22}.

Analizando la epidemiología internacional, al ser el cáncer hepático una enfermedad de alta letalidad y por ende corta duración, es esperable que a nivel mundial la prevalencia sea similar a la incidencia (747.288 vs. 534.364. razón 1,3) y que, a su vez, ambos indicadores sean similares a la mortalidad (484.576)¹³.

A nivel mundial, Asia es el continente que tiene mayores tasas estandarizadas tanto de incidencia como de mortalidad, sin embargo, es la única que ha presentado un descenso ambas variables, disminuyendo 43,4% en incidencia y 48,7% en mortalidad entre 1990 y 2019. La alta incidencia podría deberse a que varias zonas del continente son endémicas del VHB (principal etiología del cáncer hepático). A su vez, la gran disminución de las tasas en Asia desde el año 1995 se condice con la introducción de la vacuna contra VHB. El resto de los continentes, a pesar de tener tasas menores que Asia e incluso menores que la mundial, presentan todos un aumento.⁵¹ De los anteriores, América es el que presenta el mayor aumento (56,8% en incidencia y 45,6% en mortalidad), sin embargo, las menores tasas, aumentando solo de 2,5 a 3,92 en incidencia y de 2,48 a 3,61 en mortalidad (por 100.000 habitantes) entre 1990 y 2019¹³.

Por NSE, se ve que la incidencia y mortalidad son más altas en los países de ingresos medios altos y más bajas en los de ingresos medios bajos. Esto

genera discordancia con las etiologías, ya que, a nivel mundial, como se mencionó antes, las más relevantes siguen siendo las infecciones (VHB y VHC) que son más prevalente en pacientes de bajos ingresos²³.

A nivel mundial entre 1990 y 2019, la incidencia en hombres y mujeres independientemente ha aumentado, siendo siempre la tasa en hombres aproximadamente tres veces mayor a la de las mujeres. Por otra parte, las variaciones porcentuales entre hombres y mujeres han sido similares. Asimismo, la tasa de mortalidad en el mundo ha ido aumentando en cada sexo por separado, llegando a tasas de 8,73 y 3,46 muertes por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente¹³.

CONCLUSIÓN

El hepatocarcinoma es el tercer cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial, más prevalente en hombres probablemente dado su mayor exposición a factores de riesgo. Se sabe que las etiologías más importantes son prevenibles, por ejemplo, VHB, VHC, EHNA y consumo de alcohol, que afectan principalmente a personas de baja estrato económico que no pueden acceder fácilmente a métodos de screening. Además, es un cáncer de alta letalidad, diagnosticado tardíamente, cuyo tratamiento (resección quirúrgica) tiene varias complicaciones y alta tasa de recurrencia. Es por esto, que el manejo del hepatocarcinoma debería estar centrado en potenciar medidas de prevención tales como programas de vacunas, estilo de vida saludable y screening mediante ecografía abdominal en población de riesgo, para así disminuir su incidencia y mortalidad.

Realizar esta investigación aporta en la formación de pregrado ya que la tarea de prevención inicial de las enfermedades se centra en el nivel de atención primaria que es donde se desempeñan muchos de los médicos recién egresados. Una propuesta para futuras investigaciones es poder realizar este mismo estudio a nivel nacional y así lograr una comparación para objetivar qué áreas tenemos más fuertes y cuáles más débiles. Dentro de las limitaciones del presente trabajo destaca el hecho de que toda la bibliografía utilizada son solo fuentes secundarias, por lo que si el dato necesario no existía no fue generado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 26 de junio 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer>
2. Lacuna Aguerrevere P. Hepatocarcinoma. G E N [Internet] 2009 [citado el 24 de junio 2022];63(4):298–301. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pi



- [d=S0016-35032009000400013&lng=es&nrm=iso&tng=es](#)
3. Goodman ZD. Neoplasms of the liver [Internet]. Modern Pathology. 2007 [citado el 24 de junio 2022];20(S1):S49–60. Disponible en: [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(22\)03223-9/fulltext](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(22)03223-9/fulltext)
 4. Quaglia A. Hepatocellular carcinoma: a review of diagnostic challenges for the pathologist. J Hepatocell Carcinoma [Internet] 2018 [citado el 24 de junio 2022];5:99–108. Disponible en: <https://www.dovepress.com/hepatocellular-carcinoma-a-review-of-diagnostic-challenges-for-the-pat-peer-reviewed-fulltext-article-JHC>
 5. Trigueros JPJ. Hepatocarcinoma. Rev Med Cos Cen [Internet] 2015 [citado el 28 de junio 2022];72(614):125–7. Disponible en: <https://www.medicigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc151x.pdf>
 6. Tapias M M, Idrovo C V. Historia natural. Rev colomb Gastroenterol [Internet] 2013 [citado el 28 de junio 2022];28:4–6. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572013000500002&lng=en&nrm=iso&tng=es
 7. Mejia JC, Pasko J. Primary Liver Cancers: Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma. Surg Clin North Am [Internet] 2020 [citado el 26 de junio 2022];100(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402299/>
 8. Diagnostico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Medicina [Internet] 2021 [citado el 12 de mayo 2022];156(9):463.e1–463.e30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002575320307697?via%3Dihub>
 9. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. World J Hepatol [Internet] 2015 [citado el 24 de junio 2022];7(12):1632–51. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i12/1632.htm>
 10. Chernyak V, Sirlin CB. Editorial for “A New Reporting System for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B With Clinical and Gadoteric Acid-Enhanced MRI Features” [Internet]. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2022 [citado el 24 de junio 2022];55(6):1887–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.27963>
 11. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med [Internet] 2019 [citado el 24 de junio 2022];380(15):1450–62. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1713263>
 12. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. Nat Rev Cancer [Internet] 2006 [citado el 24 de junio 2022];6(9):674–87. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc1934>
 13. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD) Compare Data Visualization [Internet]. 2018 [citado el 24 de junio 2022]; Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
 14. Buey LG, García Buey L, González Mateos F, Moreno-Otero R. Cirrosis hepática [Internet]. Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2012 [citado el 24 de junio 2022];11(11):625–33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541212703591?via%3Dihub>
 15. El-Serag HB, Lechel A, Lenhard Rudolph K. Epidemiology and Molecular Mechanisms of Hepatocarcinogenesis [Internet]. Zakim and Boyer's Hepatology. 2012 [citado el 24 de junio 2022];142–56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9781437708813000103?via%3Dihub>
 16. Okuda K, Peters RL, Simson IW. Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas. Proposal of new classification. Cancer [Internet] 1984 [citado el 24 de junio 2022];54(10):2165–73. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19841115\)54:10<2165::aid-cnrc2820541017>3.0.co;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19841115)54:10<2165::aid-cnrc2820541017>3.0.co;2-7)
 17. Antony PP. Hepatocellular carcinoma. An atlas of its pathology. T. Nakashima and M. Kojiro. Springer-Verlag, Tokyo, 1987. No. of pages: viii 267. Price: DM390.00. ISBN: 4 431 70018 8 [Internet]. The Journal of Pathology. 1988 [citado el 24 de junio 2022];154(4):378–378. Disponible en: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1711540421>
 18. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. Semin Liver Dis [Internet] 2010 [citado el 24 de junio 2022];30(1):17–25. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1247129>
 19. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol [Internet] 2022 [citado el 24 de junio 2022];76(3):681–93. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02223-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02223-6/fulltext)
 20. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Radiology. 2000 [citado el 24 de junio 2022];216(3):698–703. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.216.3.r00s.e24698>
 21. Sturm JW, Keese M. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Onkologie [Internet] 2004 [citado el 24 de junio 2022];27(3):294–303. Disponible en: <https://karger.com/onk/article-abstract/27/3/294/244252/Multimodal-Treatment-of-Hepatocellular-Carcinoma?redirectedFrom=fulltext>
 22. Argüello, Pedro T, Albis, Rosario, Escovar, Jorge, Muñoz, Andrés, Gaitán, Jairo, Rey, Mario, Villamizar, John, & Oliveros, Ricardo. Hepatocarcinoma: patología maligna de mal pronóstico. Revista colombiana de Gastroenterología [Internet] 2003 [citado el 24 de junio 2022];18(3):153–7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572003000300007&lng=en&nrm=iso
 23. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. 2021 [citado el 24 de junio 2022] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/>



24. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Larry Jameson J, Loscalzo J. *Harrisons Manual of Medicine*, 19th Edition. McGraw Hill Professional. [Internet]. 2016 [citado el 24 de junio 2022] Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1820§ionid=127553259>
25. Sangiovanni, A., Prati, G. M., Fasani, P., Ronchi, G., Romeo, R., Manini, M., Colombo, M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. [Internet]. 2006 [citado el 24 de junio 2022];43(6):1303–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16729298/>
26. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and Predictors of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 [citado el 24 de junio 2022];5(8):938–45.e4. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(07\)00231-5/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(07)00231-5/fulltext)
27. Thiele M, Gluud LL, Fiaila AD, Dahl EK, Krag A. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One* [Internet] 2014 [citado el 24 de junio 2022];9(9):e107177. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107177>
28. Thylur RP, Roy SK, Shrivastava A, LaVeist TA, Shankar S, Srivastava RK. Assessment of risk factors, and racial and ethnic differences in hepatocellular carcinoma. *JGH Open* [Internet] 2020 [citado el 24 de junio 2022];4(3):351–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgh3.12336>
29. Lee Y-CA, Cohet C, Yang Y-C, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* [Internet] 2009 [citado el 26 de junio 2022];38(6):1497–511. Disponible en: <https://academic.oup.com/ije/article/38/6/1497/671929>
30. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* [Internet] 2012 [citado el 24 de junio 2022];130(7):1639–48. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.26165>
31. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* [Internet] 2007 [citado el 26 de junio 2022];97(7):1005–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6603932>
32. Linet MS, Gridley G, Nyrén O, et al. Primary Liver Cancer, Other Malignancies, and Mortality Risks following Porphyria: A Cohort Study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol* [Internet] 1999 [citado el 26 de junio 2022];149(11):1010–5. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/149/11/1010/82720>
33. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives [Internet]. *Gastroenterology*. 2003 [citado el 24 de junio 2022];125(6):1733–41. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(03\)01532-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(03)01532-4/fulltext)
34. Cho J, Lee I, Park D-H, Kwak H-B, Min K. Relationships between Socioeconomic Status, Handgrip Strength, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged Adults. *Int J Environ Res Public Health* [Internet] 2021 [citado el 24 de junio 2022];18(4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1892>
35. Akbar N, Basuki B, Mulyanto, Garabrant DH, Sulaiman A, Noer HM. Ethnicity, socioeconomic status, transfusions and risk of hepatitis B and hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet] 1997 [citado el 24 de junio 2022];12(11):752–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00365.x>
36. Omland LH, Osler M, Jepsen P, et al. Socioeconomic status in HCV infected patients - risk and prognosis. *Clin Epidemiol* [Internet] 2013 [citado el 24 de junio 2022];5:163–72. Disponible en: <https://www.dovepress.com/socioeconomic-status-in-hcv-infected-patients-ndash-risk-and-prognosis-peer-reviewed-fulltext-article-CLEP>
37. Zhu D, Guo N, Wang J, et al. Socioeconomic inequality in Hepatitis B vaccination of rural adults in China. *Hum Vaccin Immunother* [Internet] 2018 [citado el 24 de junio 2022];14(2):464–70. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1396401>
38. Tan D, Yopp A, Beg MS, Gopal P, Singal AG. Meta-analysis: underutilisation and disparities of treatment among patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet] 2013 [citado el 24 de junio 2022];38(7):703–12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12450>
39. Signal AG, Yopp A, Skinner CS, Packer M, Lee WM, Tiro JA. Utilization of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Among American Patients: A Systematic Review [Internet]. *Journal of General Internal Medicine*. 2012 [citado el 24 de junio 2022];27(7):861–7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-011-1952-x>
40. Wang J, Ha J, Lopez A, Bhuket T, Liu B, Wong RJ. Medicaid and Uninsured Hepatocellular Carcinoma Patients Have More Advanced Tumor Stage and Are Less Likely to Receive Treatment. *J Clin Gastroenterol* [Internet] 2018 [citado el 24 de junio 2022];52(5):437–43. Disponible en: https://journals.lww.com/jcge/abstract/2018/05000/medicaid_and_uninsured_hepatocellular_carcinoma.12.aspx
41. Abdel – Rahman O. Treatment choices and outcomes of non-metastatic hepatocellular carcinoma patients in relationship to neighborhood socioeconomic status: a population-based study. *Int J Clin Oncol* [Internet] 2020 [citado el 24 de junio 2022];25(5):861–6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-020-01616-x>
42. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* [Internet] 1994 [citado el 24 de junio 2022];106(4):1000–5. Disponible en:



- [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(94\)90760-9/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(94)90760-9/pdf)
43. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* [Internet] 2017 [citado el 24 de junio 2022];67(6):1204–12. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32199-2/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32199-2/fulltext)
 44. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. *Gastroenterology*. 2013 [citado el 24 de junio 2022];144(2):323–32. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(12\)01496-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)01496-5/fulltext)
 45. Tan RZH, Lockart I, Abdel Shaheed C, Danta M. Systematic review with meta-analysis: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet therapy on the incidence and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet] 2021 [citado el 24 de junio 2022];54(4):356–67. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16515>
 46. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-Diabetic Medications and the Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 [citado el 24 de junio 2022];108(6):881–91. Disponible en: <https://journals.lww.com/ajg/abstract/2013/06000/anti-diabetic-medications-and-the-risk-of.6.aspx>
 47. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* [Internet] 2017 [citado el 24 de junio 2022]; 26(5):368–77. Disponible en: https://journals.lww.com/eurcancerprev/abstract/2017/09000/coffee_and_the_risk_of_hepatocellular_carcinoma.2.aspx
 48. Zhang W, Shu X-O, Li H, et al. Vitamin Intake and Liver Cancer Risk: A Report From Two Cohort Studies in China. *J Natl Cancer Inst* [Internet] 2012 [citado el 26 de junio 2022];104(15):1174–82. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/104/15/1174/949331>
 49. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, et al. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: A multinational cohort study. *J Hepatol* [Internet] 2019 [citado el 24 de junio 2022];70(5):885–92. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32633-3/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32633-3/fulltext)
 50. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* [Internet] 2021 [citado el 26 de junio 2022];326(20):2031–42. Disponible en: https://www.google.com/url?q=https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2786270/jama_aminian_2021_oj_210121_1637351911.70804.pdf&sa=D&source=docs&ust=1696132867134350&usq=AOvVaw05hvMoUWKIQc-CvOXB_JXU
 51. Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, Schwarz KB. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology* [Internet] 2003 [citado el 8 de julio 2022];38(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12939582/>

