



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

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



## GUÍAS Y CONSENSOS

# II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular. Parte I: Epidemiología y diagnóstico



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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>h</sup> InmunoQ, Laboratorio de Patología, Inmunohistoquímica y Biología Molecular, Ciudad de México, México

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

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

<sup>k</sup> Hospital Central Militar, Ciudad de México, México

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

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

<sup>n</sup> CTScanner Lomas Altas, Ciudad de México, México

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

<sup>p</sup> Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

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

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

Recibido el 4 de agosto de 2021; aceptado el 21 de octubre de 2021

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma  
hepatocelular;

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

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

Correo electrónico: [laura\\_cisneros@yahoo.com](mailto:laura_cisneros@yahoo.com) (M.S. González-Huezo).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.10.002>

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

Epidemiología;  
Diagnóstico;  
Factores de riesgo;  
Vigilancia

en la etiología de la cirrosis, con disminución en la prevalencia de hepatitis C y aumento en la etiología relacionada con la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA), además del desarrollo del CHC en hígado no cirrótico por EHNA. Se han identificado marcadores genéticos asociados a la enfermedad, así como avances en vigilancia y diagnóstico. En relación al tratamiento, el perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas, tanto relacionadas con resección como trasplante, y radiológicas en estadios curativos permite mejorar la supervivencia de los pacientes candidatos a este abordaje; finalmente, hay cambios radicales en el abordaje sistémico con expectativas mucho más optimistas cuando se comparan con lo disponible hace una década.

Es por eso que la Asociación Mexicana de Hepatología decidió realizar el II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular, en el cual se hizo una revisión actualizada de la evidencia disponible nacional e internacional sobre la epidemiología, los factores de riesgo, la vigilancia, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, con el objetivo de ofrecer al médico mexicano una revisión actualizada sobre los diferentes tópicos de esta enfermedad.

En esta primera parte del documento se presentan los tópicos relacionados con la epidemiología y el diagnóstico.

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

## KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;  
Epidemiology;  
Diagnosis;  
Risk factors;  
Surveillance

## The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part I: Epidemiology and diagnosis

**Abstract** Hepatocellular carcinoma (HCC) is more frequently manifesting as one of the main complications of cirrhosis of the liver, its principal risk factor. There have been modifications in its incidence over the past decade, related to an epidemiologic transition in the etiology of cirrhosis, with a decrease in the prevalence of hepatitis C and an increase in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a cause, as well as the development of HCC in the non-cirrhotic liver due to NAFLD. Genetic markers associated with the disease have been identified, and surveillance and diagnosis have improved. Regarding treatment, surgical techniques, in both resection and transplantation, have advanced and radiologic techniques, at the curative stage of the disease, have enhanced survival in those patients. And finally, there have been radical changes in the systemic approach, with much more optimistic expectations, when compared with the options available a decade ago.

Therefore, the *Asociación Mexicana de Hepatología* decided to carry out the Second Mexican Consensus on Hepatocellular Carcinoma, which is an updated review of the available national and international evidence on the epidemiology, risk factors, surveillance, diagnosis, and treatment of the disease, to offer the Mexican physician current information on the different topics regarding hepatocellular carcinoma.

In this first part of the document, the topics related to epidemiology and diagnosis are presented.

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

## Introducción

Los últimos años se han caracterizado por cambios en relación con la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) a nivel global, directamente relacionada con su principal factor de riesgo, la cirrosis hepática. Además, después de una década de no contar con una amplia gama de opciones terapéuticas sistémicas, en los últimos años esta área se ha desarrollado de manera exponencial, ampliando las posibilidades de manejo de estos pacientes con perspectivas más optimistas. Por lo que el objetivo del presente consenso es revisar la información actualizada disponible con relación a los principales tópicos relacionados con el

CHC en nuestro país, e internacional a manera de actualización.

## Metodología

Se invitó a 27 especialistas de diferentes disciplinas con experiencia en CHC, que incluyeron gastroenterología, hepatología, radiología, cirugía, trasplantes, oncología y medicina paliativa, a revisar cuatro tópicos principales relacionados con el CHC:

- I. Epidemiología y factores de riesgo.
- II. Vigilancia y diagnóstico.

- III. Tratamiento curativo.  
IV. Abordaje no curativo.

Para ello se desarrollaron 49 enunciados de los diferentes temas, distribuidos en cuatro mesas de trabajo y acordados por los coordinadores del consenso. Previo a esto, se realizó una búsqueda bibliográfica que abarcara los últimos 5 años, con los términos HCC + epidemiology, surveillance, risk factors, diagnosis, treatment, review, guidelines, meta-analysis, anexando además la palabra México en las siguientes bases de datos: CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE y OVID. Se anexaron además referencias en población mexicana proporcionadas por los mismos autores participantes y por la bibliografía clásica. La bibliografía se proporcionó a todos los participantes.

Los 49 enunciados se pusieron a disposición de los 26 participantes en una plataforma electrónica (SurveyMonkey) para comentarios y aprobación de los enunciados. Se dieron las siguientes opciones:

- Totalmente de acuerdo
- Parcialmente de acuerdo
- Incierto
- Parcialmente en desacuerdo
- Totalmente en desacuerdo
- Comentarios

Mediante segunda vuelta en reunión virtual presencial con todos los participantes se discutieron y sometieron los enunciados a votación, se corrigieron y consensaron los comentarios de la primera vuelta.

En tercera vuelta se votaron por tercera ocasión los enunciados finales vía mail.

Se trabajó el consenso en base a los enunciados definitivos. A continuación se muestran los enunciados finales y los resultados de la votación.

## I. Epidemiología, factores de riesgo y tendencias

Coordinador: Carlos Moctezuma Velázquez.

Participantes: Fátima Higuera-de la Tijera, Nahum Méndez-Sánchez, René Malé-Velázquez, Juan Francisco Sánchez-Ávila.

### Epidemiología global

**1. El CHC representa el 80-85% de las neoplasias malignas primarias de hígado y ocurre en presencia de cirrosis en el 80% de los casos.**

Totalmente de acuerdo: 100%.

El CHC es el tumor maligno más común de hígado; corresponde al 80-85% de las neoplasias primarias malignas de este órgano, seguido por el colangiocarcinoma, y ocurre en presencia de cirrosis en la gran mayoría de los casos. Globalmente existen diferencias en las tasas de incidencia y de mortalidad. Estas diferencias son producto de múltiples factores, destacando principalmente la distribución

heterogénea de los factores de riesgo, esto es, las diversas causas de cirrosis y su distribución global, y la edad de exposición a los mismos. A nivel global, las principales causas de cirrosis incluyen hepatitis virales (virus de la hepatitis B [VHB] y virus de la hepatitis C [VHC]), enfermedad hepática por alcohol y la secundaria a enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). La exposición a aflatoxinas incrementa también el riesgo en algunas regiones geográficas específicas. Finalmente, otros factores que contribuyen a diferencias locales en las tasas de incidencia y mortalidad son factores genéticos predisponentes, ambientales y el acceso de la población al tamizaje de CHC<sup>1-4</sup>.

**2. A nivel global el CHC ocupa el sexto lugar en incidencia anual de cáncer y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer, siendo el segundo tumor maligno más letal.**

Totalmente de acuerdo: 100%.

Si bien la incidencia los últimos años se ha modificado, en términos generales presenta el sexto lugar en incidencia anual de cáncer, con 841,080 casos nuevos cada año. La tasa anual de incidencia ajustada a edad es de 9.3/100,000 habitantes. El CHC ocupa el cuarto lugar en mortalidad por cáncer, con 781,631 defunciones anuales, y es el segundo tumor más letal después del cáncer de páncreas, con una tasa de mortalidad ajustada a edad de 8.5/100,000 habitantes, con una razón de mortalidad/incidencia de 0.93 y una sobrevida a 5 años del 5-30%.

La mayor incidencia y mortalidad de CHC se presentan en Asia y África subsahariana, donde ocurren el 55.6% de los casos y el 54.7% de las defunciones a nivel global. La incidencia ajustada a la edad del Este de Asia y del África subsahariana es de 34.1/100,000 habitantes. En Occidente la incidencia es más baja: en Europa es de 4.4/100,000 y en Estados Unidos de Norteamérica es de 4.8/100,000, con un incremento reciente asociado a la pandemia de obesidad y EHGNA. La incidencia más elevada la tiene Mongolia (93.7/100,000) y la más baja, Nepal (1.2/100,000 habitantes). De acuerdo con una publicación reciente que analiza temporalidad en el lapso de los últimos 25 años a nivel global, la incidencia del CHC se ha incrementado en un 75% durante este lapso<sup>4-6</sup>.

**3. A nivel global el CHC es más frecuente en el sexo masculino y su pico de incidencia y mortalidad se observan en la séptima década de la vida.**

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

La tasa de incidencia ajustada a edad para CHC es de 14.1 en hombres y de 5.2 en la mujer, siendo por lo tanto más frecuente en los hombres que en las mujeres, con una relación que va de 2 a 4:1. En México se aproxima a < 1.5, así como en otros países de Centroamérica, tal es el caso de Guatemala. La discrepancia en cuanto a sexo no está claramente definida y varía geográficamente, posiblemente asociada a los diferentes factores de riesgo de la enfermedad hepática. La etnicidad es otro factor importante, presentando el hispano una mayor incidencia comparada con otras razas.

La mortalidad ajustada a edad en los hombres es de 14.2/100,000 habitantes, siendo mayor que en las mujeres, que es de 6.2/100,000 habitantes. Los picos más elevados de incidencia y mortalidad se presentan en la séptima década de la vida<sup>1-6</sup>.

## Epidemiología México

4. En México el CHC ocupa el noveno lugar en incidencia de neoplasias malignas, con una distribución semejante en ambos sexos. En mortalidad por cáncer ocupa el tercer lugar, siendo el tercero en la mujer y el cuarto en el hombre.

Totalmente de acuerdo: 92.3%; parcialmente de acuerdo: 7.7%.

La información sobre prevalencia, incidencia y factores de riesgo para el CHC en México es escasa. Un análisis de certificados de defunción nacionales que incluyó el lapso 2000-2006 en México mostró una tendencia creciente, es decir, la tasa de mortalidad por causas específicas reveló un incremento del 14% por esta causa, y este aumento fue de una tasa de 4.16 por 100,000 habitantes en el año 2000 a una tasa de 4.74 por 100,000 habitantes en el año 2006. Otro estudio que analizó la mortalidad por CHC, realizado en nuestro país y dividido en cuatro regiones (Norte, Centro, Centro-Occidente y Sur), incluyó el período de 1998-2012 de la población mayor de 65 años de edad, justamente donde es más prevalente el CHC. En el estudio se observó una constante en la mortalidad en este grupo de edad y durante todo el período, observando la tasa más baja de 6.2 y la más alta de 18.9 por cada 100,000 habitantes. La mayor tasa de mortalidad a nivel nacional se observó en hombres, excepto en la región Centro. Interesantemente, las regiones Centro y Sur mostraron las tasas de mortalidad más altas tanto en hombres como en mujeres. Por otro lado, cuando se analizó el CHC como causa de muerte en el resto de los grupos de edad, se observó un incremento en la mortalidad a lo largo de todo el periodo analizado, lo cual podría indicar que el CHC se está presentando en grupos menores al de los 60 años de edad. Otro hallazgo interesante que habría que resaltar observado en mujeres mayores de 65 años es que el CHC es el tumor más prevalente (14.0 por cada 100,000 habitantes), incluso superando al cáncer de mama y el cervicouterino. En relación con la edad, los grupos de edad más afectados son los de la séptima década de la vida para áreas geográficas de baja prevalencia y a partir de los 60 años en regiones de alta prevalencia<sup>7,8</sup>.

## Etiología y factores de riesgo global

5. La cirrosis es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC. Cerca de una tercera parte de los pacientes con cirrosis desarrollarán CHC, siendo el riesgo del 1-8% por año, dependiendo de la etiología de la hepatopatía.

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

Aproximadamente el 80% de los pacientes diagnosticados con CHC cursan con cirrosis hepática subyacente. El riesgo anual de CHC es mayor en pacientes con cirrosis de etiología viral (VHB 3-8%/año, VHC 3-5%/año) que por alcohol (1.3-3.0%/año), colangitis biliar primaria (3-5%/año) y EHGNA (> 1.5%/año). Además de la infección crónica por el VHB en ausencia de cirrosis, existe evidencia reciente que la EHGNA puede presentar CHC también en ausencia de cirrosis en aproximadamente el 20% de los casos. Si bien el riesgo anual de desarrollo de CHC para otras causas de cirrosis hepática (como hemocromatosis, hepatitis autoinmune o deficiencia de alfa-1 antitripsina) es difícil de calcular por los diseños

de los estudios, de manera global, se considera que supera el 1.5% por año<sup>9-14</sup>.

6. Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de CHC son el tabaco, la exposición a aflatoxinas (AFB1), el consumo de alcohol, la obesidad visceral y la diabetes mellitus tipo 2. El consumo de grasas de origen animal, grasas saturadas y carnes procesadas también se ha asociado a mayor riesgo de CHC.

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

En cuanto a la contribución del tabaquismo al desarrollo del CHC, una revisión sistemática de 81 estudios sobre el uso de tabaco confirmó un riesgo acumulado para desarrollo de CHC de hasta 1.90 (IC 95%: 1.68 a 2.14;  $p < 0.00001$ ) y una mortalidad de 1.29 (IC 95%: 1.23 a 1.34;  $p < 0.00001$ ), dependiendo de la cantidad de cigarrillos por día, manteniéndose un riesgo de 1.39 (IC 95%: 1.26 a 1.52;  $p < 0.00001$ ) aún a pesar de haberlo suspendido. Un estudio multicéntrico europeo mostró que el uso de tabaco contribuyó con casi la mitad de los casos de CHC<sup>13,15</sup>.

El consumo de alcohol y la cirrosis asociada al mismo se han identificado como uno de los principales agentes causales de CHC en estudios alrededor del mundo. En Europa se considera que el alcohol contribuye con el 32 al 53% de los casos de CHC, en África del 13 al 40%, en Estados Unidos del 37% y en América Latina del 22%<sup>6,14,16,17</sup>.

La exposición en los alimentos de aflatoxina B1 (AFB1) es un cofactor importante para el desarrollo de cirrosis hepática y CHC, particularmente en Asia y en África. Las aflatoxinas y las micotoxinas contaminan los cereales y las semillas oleaginosas; de estas, la más frecuentemente involucrada en la carcinogénesis hepática es la AFB1 producida por *Aspergillus* spp. Se calcula que más del 90% de la población del África oriental está expuesta a las mismas, y que esta es mínima en los países occidentales. Esta exposición explica parcialmente el desarrollo de CHC en edades tempranas en muchos de los países de África subsahariana. Los estudios moleculares y epidemiológicos han demostrado que la AFB1 predominantemente causa mutaciones en el codón 249 del gen supresor TP53, que resulta en una sustitución R249S, la cual se observa raramente en otros tumores diferentes del CHC. La sustitución R249S se encuentra en el 50-90% de las mutaciones TP53 en los CHC en regiones con alta exposición a aflatoxinas, en contraste con menos del 6% de las mutaciones TP53 en CHC en Estados Unidos. Se ha observado un papel sinérgico para CHC entre AFB1 en sujetos infectados por el VHB<sup>18-24</sup>.

La diabetes mellitus como factor independiente se asocia con un aumento de dos a tres veces el riesgo de desarrollar CHC, tanto en metaanálisis de casos y controles como de estudios de cohorte, observándose además un riesgo de 1.6 a 2.4 mayor de morir. La resistencia a la insulina y la consecuente producción de especies reactivas de oxígeno pueden producir inflamación hepática, y se piensa que estas pueden tener un papel en la hepatocarcinogénesis. Además, se ha sugerido que la diabetes aumenta el riesgo de CHC aún más una vez que los sujetos tengan cirrosis hepática, y que es un factor independiente de una menor supervivencia global y libre de enfermedad en sujetos con CHC<sup>25-29</sup>.

La obesidad predispone al desarrollo de CHC por la acumulación de lípidos en el hepatocito, lo cual conlleva a una

inflamación crónica de bajo grado. La obesidad ha aumentado significativamente a nivel global, y esta aumenta el riesgo de morir por cáncer en general y por CHC. Los individuos obesos tienen un aumento en riesgo (1.5 a 4.0 veces) de CHC en comparación con los no obesos, y los hombres con CHC con índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> tienen mayor mortalidad. En una revisión sistemática se encontró que los sujetos con sobrepeso (25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>) u obesos cursaron con un incremento del 17 y del 89% del riesgo de desarrollar CHC al compararlo con los sujetos en normopeso<sup>30-32</sup>.

En cuanto a diversos hábitos en el estilo de vida, además del uso del tabaco y del consumo de alcohol, se ha descrito que el consumo de grasas saturadas de origen animal y de alimentos procesados se asocia a un aumento en el riesgo de CHC. Un estudio prospectivo, que incluyó una cohorte de enfermeras (*Nurses' Health Study*) y de profesionales de la Salud (*Health Professionals Follow-up Study*) en Norteamérica, evaluó el efecto de la ingesta de carne y de los mutágenos de la misma en el desarrollo de CHC tras de un seguimiento de 32 años. Se documentaron 163 casos de CHC, encontrando que un mayor consumo de carne roja procesada se asoció significativamente con un aumento en el riesgo del 84% para desarrollo de CHC. En contraparte, una mayor ingesta de carne blanca, principalmente pollo y pescado, disminuyó en un 39% el riesgo. Lo anterior concuerda con los hallazgos de un metaanálisis previo en los que se sugiere un efecto protector al cambiar a una alimentación que incluya carne blanca. En esta misma línea, en estudios observacionales se ha encontrado un efecto protector de la dieta mediterránea<sup>33-35</sup>.

Además de lo comentado anteriormente, estudios genéticos han identificado de manera consistente polimorfismos de nucleótido único (SNPs) asociados con daño hepático y con el desarrollo de CHC. Dos de ellos son el genotipo GG del polimorfismo rs738409 (C > G; p. 1148M) del gen PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain-containing 3*) y el SNP rs58542926 (C > T; p. E167K) de la superfamilia 6 tipo2 (TM6SF2); ambos genes se encuentran involucrados con el metabolismo de los lípidos y asociados con el desarrollo de EHGNA. Un estudio reciente, que incluyó a 1,022 sujetos con CHC, 2,021 controles con hepatopatía crónica y 2,484 sujetos sanos, encontró una fuerte asociación del PNPLA3 y TM6SF2 con CHC (OR: 1.67, IC 95%: 1.16-2.40, p = 0.005, y OR: 1.45, IC 95%: 1.08-1.94, p = 0.01) después de ajustarlo por fibrosis, edad, sexo y etiología. Las variantes PNPLA3 y TM6SF2 estuvieron independientemente asociadas con CHC en pacientes con hepatopatía por alcohol (OR: 3.91, IC 95%: 2.52-6.06); sin embargo, no lograron asociación con otras etiologías. Interesantemente, el SNPs de PNPLA3 se asoció con la aparición de CHC en sujetos no cirróticos, lo que sugiere una potencial influencia carcinogénica a través de la modificación de la función proteica sin alterar la expresión génica.

Un estudio mexicano de casos y controles con 92 pacientes con CHC y 372 controles confirmó que la presencia de la variante GG del PNPLA3 rs7384099 y la presencia del homocigoto GG de la variante del PNPLA3 rs2294918 se asociaron con un aumento significativo en CHC (OR: 2.6, IC 95%: 1.6-4.11, p = 0.00002, y OR: 1.8, IC 95%: 1.1-3.1, p = 0.01, respectivamente), sin encontrar diferencias significativas con los genes NCAN, ni TM6SF2,

mostrando que la presencia del alelo G de los polimorfismos rs738409 y rs2294918 del gen PNPLA3 es un factor genético de riesgo independiente con gran asociación con CHC<sup>36-38</sup>.

7. A nivel global la causa más común de CHC es la infección crónica por el VHB, seguido por la infección por el VHC. El VHB y la EHGNA pueden ocasionar CHC aun en ausencia de cirrosis.

Totalmente de acuerdo: 100%.

A nivel global aproximadamente el 54% de los CHC pueden ser atribuidos a la infección por VHB, y estos se concentran principalmente en Asia y África. En este contexto, la región asiática se caracteriza por una alta prevalencia de infección por VHB, que oscila entre el 20% en Taiwán y el 5% en la India. China es uno de los países con mayor contribución de casos de CHC debido a su prevalencia de casi el 18% de infección crónica por VHB y a su gran población. En África la prevalencia de VHB fluctúa entre el 27% en el norte hasta el 49% en la región subsahariana. Se estima que 20 millones de muertes entre 2015 y 2030 serán atribuibles a hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis y CHC causadas por VHB, con 5 millones de CHC. En comparación, en los países occidentales como conjunto el 20% de los CHC pueden atribuirse a VHB<sup>6,39</sup>.

En cuanto al CHC asociado a la infección crónica por el VHB, se han identificado los factores predictores independientes para su desarrollo, entre los que se puede mencionar: positividad para el antígeno «e», carga viral alta, genotipos B y C, niveles séricos del antígeno de superficie > 1,000 UI/ml, presencia de mutación precore, grado de fibrosis y coinfección por otros virus, como el VHC o el VIH. A lo anterior se suma un efecto multiplicador del tabaco y del alcohol en grandes cantidades, lo que incrementa en 9 veces el riesgo para CHC. La historia familiar de CHC ha sido identificada como otro factor importante. Un espectro de la infección por VHB es la denominada «infección oculta», definida como presencia de DNA-VHB en el hígado, con antígeno de superficie sérico indetectable. En varios estudios realizados en pacientes CHC de causa criptogénica, tanto en presencia como en ausencia de cirrosis, se ha postulado que la infección oculta por VHB puede ser causa de la misma, por lo que se sugiere su búsqueda intencionada<sup>40-46</sup>.

La infección por el VHC es la causa viral más importante de CHC en Europa, América del Norte, América Latina, Japón, Asia central, norte de África y Oriente Medio, particularmente en Egipto. En los pacientes con VHC el principal factor de riesgo para desarrollar CHC es la cirrosis hepática. Otros factores de riesgo son el sexo masculino, mayor edad, coinfecciones por VHB o por VIH y el genotipo 3. En el escenario actual, con tratamientos para VHC efectivos, la presencia de cirrosis, y tener o no una respuesta viral sostenida (RVS), son los factores de riesgo preponderantes para CHC<sup>3,4,47-49</sup>.

La EHGNA está aumentando de manera global como causa de CHC. El principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC es la presencia de cirrosis, con una incidencia que va desde el 0.2% en mujeres hasta el 2.4% en hispanos añosos con cirrosis. La mayoría de las estimaciones de CHC en los diferentes subgrupos de edad, sexo y etnicidad son cercanos a, o exceden, el 1% por año. A diferencia de otras etiologías causantes de CHC, la EHGNA se ha caracterizado por una mayor frecuencia de CHC en ausencia de cirrosis.

Además, el riesgo de CHC en EHGNA comparte las variantes genéticas de PNPLA3 y de TM6SF2, como ya se mencionó previamente<sup>4,12,36-38</sup>.

La cirrosis hepática relacionada con el consumo excesivo de alcohol continúa siendo un factor a nivel global importante para el desarrollo CHC, con una proporción constante entre el 20 y el 25% de los CHC en Estados Unidos, y se considera como el segundo factor más frecuentemente relacionado en Europa. Un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 450 pacientes con cirrosis por alcohol mostró que mayor edad (< 55 años) y trombocitopenia (< 125,000/mm<sup>3</sup>) fueron factores independientes para el desarrollo de CHC<sup>2,50,51</sup>.

Finalmente, es importante remarcar que, si bien la mayor parte de los CHC aparecen en el contexto de cirrosis hepática, este también puede desarrollarse en el contexto de hígado no cirrótico. Así, se considera que el CHC asociado a la infección crónica por VHB en ausencia de cirrosis puede ocurrir entre el 30 y el 50% de los casos en áreas endémicas como Asia y los países africanos. En cuanto a la hepatitis C, el estudio HALT-C mostró una incidencia anual de CHC del 0.8% en pacientes no cirróticos. El CHC asociado a EHGNA ocurre frecuentemente en sujetos sin cirrosis, como lo sugieren estudios múltiples, con prevalencias que varían del 27 al 38%<sup>52-54</sup>.

## Factores de riesgo México

8. En México la etiología más común de CHC es el VHC, seguido por alcohol y la EHGNA.

Totalmente de acuerdo: 92.3%; parcialmente de acuerdo: 7.7%.

El principal factor de riesgo asociado al desarrollo de CHC es la cirrosis, por lo que se comentarán estudios epidemiológicos en México sobre las principales causas de cirrosis. En 2004 se publicó un estudio que incluyó 1,486 pacientes provenientes de 8 instituciones de diferentes áreas geográficas del país. Se observó que la principal etiología de la cirrosis fue el alcohol en 587 (39.5%), el VHC en 544 (36.6%), seguido de criptogénica en 154 (10.4%), colangitis biliar primaria en 84 (5.7), VHB en 75 (5.0%) y otras en 42 (2.8%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre alcohol y VHC, y probablemente la causa criptogénica pudiese estar en relación con EHGNA. En 2018 se publicó otro estudio donde se incluyó a un total de 1,210 pacientes de 8 instituciones de diferentes áreas geográficas del país. En este estudio las causas más frecuentes de cirrosis fueron VHC en el 36.2%, alcohol en el 31.2%, EHGNA en el 23.2% y VHB en el 1.1%, autoinmune en el 7.3% y otras condiciones en el 1.0%. Finalmente, un estudio presentado en abstracto en 2020, que incluyó 4,862 individuos provenientes de 5 hospitales del centro de México, documentó la transición epidemiológica de las principales causas de cirrosis a lo largo de los últimos 20 años, reportando como primera causa EHGNA/criptogénica en el 29%, alcohol en el 23%, VHC en el 22% y autoinmunidad en el 16%.

Finalmente, un estudio con 148 casos de CHC en México documentados durante el lapso de 2008 a 2014 en 2 centros (norte y centro) documentó al alcohol como principal causa de CHC en el 29%, seguido de VHC (25%) y EHGNA en tercer lugar (13%). Se puede concluir entonces que en México las

principales causas de CHC incluyen la enfermedad hepática crónica asociada a alcohol, VHC y EHGNA.

En relación con el efecto de las aflatoxinas en la población mexicana, se documentó la presencia de este tipo de carcinógenos en alimentos como el maíz y algunos cereales, oleaginosas y alimentos procesados. La principal aflatoxina es la B1, la cual es sintetizada durante el metabolismo secundario de algunas cepas de *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius* y *A. pseudotamarii*. Afortunadamente se ha encontrado en bajas concentraciones en los alimentos antes mencionados, por lo que podrían no ser un factor de riesgo primordial para el desarrollo de CHC en la población mexicana.

En lo que respecta al tabaquismo como factor de riesgo, en México la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017 señaló que la prevalencia de fumadores era del 17.6% de la población entre 12 y 65 años, equivalente a 14.9 millones de fumadores. Debido al número importante de fumadores en nuestro país, es de esperar que el tabaco actúe como cofactor para el desarrollo de CHC.

Por lo anterior, podríamos decir que los factores de riesgo para CHC son el alcohol, el VHC y la EHGNA en nuestro país<sup>55-63</sup>.

## Factores protectores y prevención

9. La prevención primaria se debe centrar en medidas para la prevención, el diagnóstico y los tratamientos oportunos del VHC, el VHB, la EHGNA y la hepatopatía por alcohol.

Totalmente de acuerdo: 92.3%; parcialmente de acuerdo: 7.7%.

Las políticas de prevención de esta neoplasia deben ir encaminadas a la prevención de su principal factor de riesgo, la cirrosis; y de estas, a partir del primer nivel de atención, a través del fomento de un estilo de vida saludable que permita lograr el control de patologías de riesgo para su desarrollo, como son el consumo riesgoso de alcohol y la EHGNA, de la prevención de condiciones de riesgo relacionadas a la adquisición de hepatitis virales crónicas, del diagnóstico y tratamiento oportunos de condiciones de riesgo, como diabetes mellitus, obesidad y el síndrome metabólico, del tamizaje del abuso en el consumo de alcohol, de favorecer estrategias para promover y lograr la vacunación universal contra el VHB; de la revisión y adecuado procesamiento de productos hemoderivados antes de transfusión, del uso de jeringas desechables, de la esterilización de material quirúrgico y dental, del uso de preservativos, de programas de control de daño, de la detección oportuna en quienes existan factores de riesgo y a través de la implementación del Plan Nacional de Eliminación de Hepatitis Virales mediante la administración de los fármacos actualmente disponibles y altamente efectivos para su tratamiento, en caso de ser positivos<sup>64-71</sup>.

10. El tratamiento antiviral efectivo del VHB, la respuesta viral sostenida del VHC y la abstinencia del consumo de alcohol disminuyen el riesgo de CHC.

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

*Hepatitis B crónica (HBC)*. Está bien demostrado que la replicación viral y el grado de daño hepático son los dos factores más relevantes relacionados con el desarrollo de

CHC en pacientes con HBC, y estudios epidemiológicos han establecido que los niveles de DNA-VHB correlacionan con el riesgo de desarrollo de CHC.

El tratamiento con análogos nucleós(t)idos (NAs) y la supresión sostenida a largo plazo de la carga viral en pacientes con HBC ha demostrado reducir de forma significativa la incidencia de CHC con los NAs de primera elección, los cuales presentan una alta barrera a la resistencia: entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). Hosaka et al. encontraron que la incidencia acumulada a 5 años de CHC fue significativamente menor entre pacientes con HBC que recibieron ETV en comparación con los no tratados (3.7% vs. 13.7%;  $p < 0.001$ ), con un 60% de reducción en el riesgo de CHC (HR ajustado: 0.37;  $p = 0.03$ ). En este mismo estudio, la reducción de riesgo en el desarrollo de CHC fue más evidente entre el subgrupo que además padecía cirrosis que recibió ETV en comparación con los no tratados (incidencia acumulada a 5 años 7.0% vs. 38.9%;  $p < 0.001$ ). Su et al., en un estudio de cohortes con seguimiento a 4 años, documentaron que el tratamiento con ETV se asoció también con una reducción del 60% en el riesgo de desarrollo de CHC (HR: 0.40, IC 95%: 0.28-0.57). Adicionalmente, la edad avanzada, el sexo masculino, la positividad del HBeAg y un valor de alfafetoproteína (AFP)  $\geq 7$  ng/ml antes de iniciar el tratamiento con ETV también fueron factores relacionados con el desarrollo de CHC. En otro estudio observacional los pacientes tratados recibieron ETV (46.9%), TDF (22.2%), otro tipo de NAs (30.8%) o interferón pegilado (INFpeg) (0.1%); Lin et al. encontraron que el recibir tratamiento se asoció con reducción en el riesgo significativo de desarrollar CHC en pacientes con HBC<sup>41,72-78</sup>.

**Hepatitis C crónica.** La RVS demostró una reducción del 76% en el desarrollo de CHC en pacientes tratados con INFpeg. Con el advenimiento de los antivirales de acción directa (AAD) se ha confirmado que lograr la RVS reduce la incidencia de CHC, y no existe evidencia que sustente que los AAD promuevan el desarrollo de CHC. En un estudio que incluyó 22,500 pacientes tratados con AAD (19,518 con RVS y 2,982 sin RVS) hubo 271 nuevos casos de CHC. Los pacientes con RVS tuvieron una reducción significativa en el riesgo de desarrollar CHC (0.90 vs. 3.45 CHC/100 personas-años; HR ajustado: 0.28, IC 95%: 0.22-0.36) en comparación con aquellos sin RVS. Además de la RVS, la presencia de cirrosis se comportó como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CHC, donde la incidencia anual de esta neoplasia fue comparativamente mayor entre los cirróticos versus los no cirróticos (1.82 vs. 0.34/100 personas-años; HR: 4.73, IC 95%: 3.34-6.68). En conclusión, la RVS disminuye el riesgo de desarrollar CHC en estos pacientes, y en presencia de cirrosis, este también disminuye, pero no desaparece<sup>79-84</sup>.

**Alcohol.** Un metaanálisis publicado en 2011 demostró que la abstinencia de alcohol puede disminuir el riesgo de CHC en un 6-7% anualmente, y se requieren aproximadamente 24 años para alcanzar el riesgo promedio de la población general<sup>67</sup>.

11. *El uso de estatinas lipofílicas, de aspirina, metformina, los niveles adecuados de vitamina D, el consumo de café y de granos enteros se han asociado con una disminución en el riesgo de desarrollar CHC.*

Totalmente de acuerdo: 88%; parcialmente de acuerdo: 8%; incierto: 4%.

**Estatinas.** Algunos estudios de tipo observacional han encontrado asociación entre la administración de estatinas y un menor riesgo de desarrollar CHC. Kim et al.<sup>85</sup> compararon las características de pacientes con diagnóstico de CHC versus controles pareados por edad y sexo, encontrando que el uso de estatinas se comportó como un factor protector en cuanto al riesgo de desarrollar CHC (razón de momios ajustada [aRM] 0.44, IC 95%: 0.33-0.58). Tsan et al.<sup>86</sup>, en una gran cohorte de 260,864 pacientes con hepatitis C crónica, también encontraron que el uso de estatinas previno el desarrollo de CHC. En este estudio se observaron 27,883 casos de CHC durante el periodo de seguimiento, que fue de 2,792,016.6 personas-años. Entre los 35,023 pacientes usuarios de estatinas (igual o mayor a 28 dosis definidas diarias acumuladas [DDDa]), 1,378 tuvieron CHC. Entre los 225,841 pacientes no usuarios de estatinas (< 28 DDDa), 26,505 fueron diagnosticados con CHC. Se observó una relación dosis-respuesta en el uso de estatinas y la prevención de CHC, donde los HR ajustados fueron: 0.66 (IC 95%: 0.59 a 0.74), 0.47 (IC 95%: 0.40 a 0.56) y 0.33 (IC 95%: 0.25 a 0.42) en pacientes con 28 a 89, 90 a 180 y > 180 DDDa por año, respectivamente, en contraste con aquellos que no recibían estatinas. De acuerdo a una revisión sistemática con metaanálisis realizado por Zhou et al.<sup>87</sup>, el uso de atorvastatina (RM: 0.63, IC 95%: 0.45-0.89) y el uso de fluvastatina (RM: 0.58, IC 95%: 0.40-0.85) fueron las que se asociaron a un menor riesgo de desarrollo de CHC.

**Aspirina.** Estudios observacionales también sugieren que el uso regular a largo plazo de aspirina (5 años o más), en una relación dosis-dependiente acumulada, reduce el riesgo de CHC; esta asociación no se ha demostrado con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Simon et al.<sup>88-89</sup> recientemente han reportado en una cohorte de pacientes con hepatitis C crónica y hepatitis B crónica, con una mediana de 7.9 años de seguimiento, que la incidencia de CHC entre los usuarios de aspirina fue del 4%, en comparación con el 8.3% entre los no usuarios de aspirina (HR ajustado: 0.69, IC 95%: 0.62-0.76). El efecto protector de la aspirina además tuvo nuevamente una relación dosis-dependiente acumulada: de uno a 3 años de uso (HR ajustado; 0.90, IC 95%: 0.76-1.06); de 3 a 5 años de uso (HR: 0.66, IC 95%: 0.56-0.78), y más de 5 años de uso (HR: 0.57, IC 95%: 0.42-0.70). La mortalidad relacionada con enfermedad hepática a 10 años de seguimiento también fue menor entre los usuarios de aspirina (11.0% versus 17.9%); HR ajustado: 0.73 (IC 95%: 0.67-0.81). No hubo diferencia entre usuarios de aspirina versus no usuarios en lo que respecta a frecuencia de eventos hemorrágicos gastrointestinales.

**Metformina.** La metformina, como un activador de la proteína quinasa AMP-activada, puede promover la autofagia; este es uno de los mecanismos antitumorales propuestos por los cuales puede prevenir el desarrollo de CHC. Tseng et al. encontraron que el uso de metformina se asoció con menor riesgo de desarrollo de CHC en pacientes diabéticos tipo 2; un efecto sinérgico protector se observó en aquellos pacientes que además de metformina recibían estatinas o aspirina. Después de transcurridos los dos primeros años de haber sido sometidos a resección por CHC, Chan et al. observaron un efecto protector contra la recurrencia de CHC en estos pacientes sometidos a resección por CHC que eran diabéticos y recibían metformina (HR: 0.65, IC 95%: 0.60-0.72;  $p < 0.05$ ); además, la supervivencia global también fue mejor en

aqueellos que recibían metformina (HR: 0.79, IC 95%: 0.72-0.88;  $p < 0.05$ ), en comparación con los pacientes que no la recibieron<sup>90-92</sup>.

**Vitamina D.** Un estudio epidemiológico en población europea que incluyó 520,000 participantes encontró que, al comparar entre el tercil más bajo versus el tercil más alto, los niveles más altos de vitamina D se asociaron con un 49% de reducción en el riesgo de CHC, efecto protector que se mantuvo incluso después de ajustar el análisis multivariado para diversos factores como biomarcadores de daño hepático preexistentes, infección por VHB o VHC, peso corporal o consumo de tabaco. La vitamina D inhibe la progresión del CHC al regular a la baja la expresión de la histona deacetilasa 2 (HDAC2), que es una enzima implicada en la génesis tumoral<sup>93,94</sup>.

**Café.** Existen varios estudios de tipo observacional que han demostrado un efecto protector del consumo regular de café en cuanto al desarrollo de CHC, independientemente de la etiología que condiciona la enfermedad hepática crónica, y también independientemente de si el café se consume en presentación descafeinada o con contenido habitual de cafeína; en general el efecto protector del consumo de café se ha observado con el consumo de 2 a 3 tazas por día. Sin embargo, la calidad de esta evidencia es baja, ya que la mayoría de los estudios carecen de un ajuste apropiado de potenciales factores confusores, por lo que se requiere de evidencia de mayor calidad al respecto, aunque las guías europeas de manejo del CHC han recomendado formalmente su uso<sup>10,95-98</sup>.

**Consumo de fibra derivada de granos enteros.** Muy pocos estudios han evaluado el impacto de la dieta en el riesgo de desarrollar CHC. Sin embargo, la calidad de la dieta puede tener impacto al modular o regular condiciones de riesgo involucradas en la hepatocarcinogénesis, tales como las enfermedades metabólicas. Se propone que el consumo de fibra de granos enteros podría reducir el riesgo de enfermedades metabólicas, mejorar la integridad de la barrera intestinal y mejorar la composición de la microbiota intestinal. Un estudio de cohorte publicado en 2019, realizado por Yang et al., que incluyó 125,455 participantes, de los cuales 141 pacientes padecían CHC, con un promedio de seguimiento de 24.2 años, encontró que el consumo de fibra derivada de granos enteros se asoció con reducción en el riesgo de desarrollar CHC<sup>99-101</sup>.

## Tendencias

*12. A nivel global la incidencia de casos de CHC ha incrementado a lo largo de los años; sin embargo, la tasa de incidencia ajustada a edad ha disminuido. La incidencia del CHC atribuido al VHB ha disminuido, pero ha aumentado la asociada al VHC y a EHGNA, mientras que la de alcohol ha permanecido relativamente constante.*

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

A nivel global, la incidencia de casos de CHC ha incrementado a lo largo de los años. Se ha documentado que entre 1990 y 2015 los casos nuevos de cáncer hepático se incrementaron en un 75 a 114%, reportándose 471,000 casos en 1990 y 1,007,800 casos en 2016. En buena parte este incremento en la incidencia de CHC es debido al

crecimiento demográfico y al envejecimiento de la población. Sin embargo, la tasa de incidencia ajustada a edad ha disminuido, siendo de 9.3/100,000 en 2018 en comparación con 10.8/100,000 en 2008. La incidencia de CHC atribuido a VHB ha disminuido debido, entre otras cosas, a los programas de vacunación universal, pero ha aumentado la asociada al VHC y a EHGNA, mientras que la de alcohol ha permanecido relativamente constante. Consecuentemente, en Asia se ha visto una reducción en la incidencia ajustada a edad, mientras que ha habido un incremento de la misma en Occidente, aunque en años recientes este incremento se ha desacelerado, probablemente resultado del tratamiento para el VHC<sup>2,6,102,103</sup>.

*13. En México la incidencia y mortalidad del CHC van en aumento.*

Totalmente de acuerdo: 92.3%; parcialmente de acuerdo: 7.7%.

En México en el año 2015 se reportó una tasa de mortalidad ajustada a edad de 5.2/100,000 frente a 4.1/100,000 del año 2000 y a 4.7/100,000 del año 2006, lo que significó un incremento del 14% en el lapso de tiempo evaluado. En México el CHC representa más del 90% de los tumores primarios hepáticos, y se desarrolla principalmente en pacientes con cirrosis. Las causas subyacentes relacionadas a CHC en México más frecuentes son VHC y alcohol, y según una proyección al año 2050 realizada por Méndez-Sánchez et al.<sup>104</sup>, se estima que el CHC continuará en incremento, siendo la tercera causa de mortalidad relacionada a enfermedad hepática en nuestro país.

Un estudio reciente realizado por Cisneros-Garza et al.<sup>58</sup>, que analizó las características de pacientes mexicanos con CHC, reportó predominio en el sexo masculino, y en la sexta década de la vida, asociación a enfermedad hepática preexistente hasta en el 87% de los casos; la etiología más frecuente fue la cirrosis por alcohol, seguida de VHC y EHGNA. Factores que pueden explicar un mal pronóstico en población mexicana encontrados en este estudio fueron el diagnóstico en etapas avanzadas y el tratamiento de acuerdo a disponibilidad, ya que las guías internacionales se siguieron solo en el 45.3% de los casos, impactando en la supervivencia<sup>7,105</sup>.

## II. Vigilancia y diagnóstico

Coordinadora: Laura Ladrón de Guevara Cetina.

Participantes: Pedro Arquímedes López Hernández, Leticia Bornstein Quevedo, María Antonia Morales Ruiz, Erik Kimura Hayama, German Calderillo Ruiz.

### Vigilancia

*14. Pacientes adultos con cirrosis tienen el riesgo más alto de desarrollar CHC y deben ser sometidos a programas de vigilancia.*

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

El nivel de riesgo de desarrollo de CHC es el factor determinante para incorporar a un paciente a un programa de vigilancia, tomando en cuenta tanto la expectativa de vida, la capacidad funcional, la voluntad y las habilidades del paciente para comprometerse a un programa de vigilancia



y tratamiento. El principal factor de riesgo reconocido es en sí la cirrosis, que, independientemente de la etiología, se encuentra en el 80% de los casos de CHC en la sociedad occidental. Se han hecho estudios de la incidencia de CHC en cirrosis, y se considera que un incremento de riesgo mayor al 1.5% anual es el riesgo mínimo para que se justifique una estrategia de vigilancia. Otra postura es que, si el diagnóstico contempla que el paciente tenga una supervivencia mayor de 100 días, la vigilancia es una estrategia adecuada para el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

Como fue comentado en el apartado anterior, las principales causas a nivel global de la cirrosis son las que determinan la epidemiología de este tumor. Así, la proporción de CHC atribuible al consumo de alcohol varía entre el 20 y el 25% de los casos totales y ha permanecido estable a lo largo del tiempo. La cirrosis secundaria a infección viral por el VHC muestra una preponderancia como factor de riesgo para CHC en Occidente, y lo contrario ocurre en los países asiáticos. En Asia y en África la información sobre la edad de diagnóstico de CHC y el estatus viral mostró que los pacientes con CHC asociado a VHB son más jóvenes que los relacionados con CHC asociado a VHC, posiblemente relacionado con la transmisión vertical de VHB en esas áreas. En otros países, la edad de diagnóstico de CHC relacionado con VHB o VHC no muestra esta diferencia y se relaciona con que la transmisión de estas infecciones virales es horizontal.

Es importante mencionar que existe por lo menos un 20% de pacientes adultos que desarrollan CHC sin tener cirrosis; entre ellos están los infectados por VHB, los pacientes con fibrosis avanzada (F3 de la clasificación de Metavir) en el contexto de hepatitis C y en individuos con EHGNA<sup>13,106-113</sup>.

Se han intentado definir modelos de predicción del riesgo de CHC para una aplicación clínica, pero hasta el momento, solo el modelo que desarrollaron Ioannou et al., basado en cohortes de veteranos y validado para predecir el desarrollo de CHC durante un periodo de 3 años en EHGNA, alcohol y hepatitis C, parece tener esta utilidad. Para el modelo de VHC se analizó una muestra de 48,151 pacientes con VHC, mientras que para EHGNA y alcohol se identificaron 62,030 pacientes con cirrosis. Este modelo estratifica a los pacientes en riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto, y teóricamente permite dar prioridad a aquellos pacientes con un riesgo incrementado y se puede usar en la práctica clínica diaria para el escrutinio y la vigilancia personalizada<sup>12,114-118</sup>.

**15. Aunque el riesgo de desarrollar CHC después de tratamiento de hepatitis C con antivirales de acción directa y respuesta viral sostenida es menor, no se elimina, por lo que los pacientes con fibrosis avanzada (F3/4) deben continuar en vigilancia.**

Totalmente de acuerdo: 100%.

Series de casos sugieren que existe un riesgo para aquellas personas sin cirrosis y sin fibrosis avanzada, que es menor al 1% al año. El riesgo se incrementa con el desarrollo de cirrosis, con cifras entre el 2 y el 8% al año. Entre los pacientes con RVS al interferón, el riesgo baja pero no desaparece. Con el tratamiento actual a base de los AAD también existe evidencia de una disminución del riesgo de desarrollo de CHC del 71%. Sin embargo, en pacientes con cirrosis, el riesgo persiste aun después de 10 años de RVS. En los pacientes con fibrosis en puente (F3 de Metavir) también existe el riesgo de ser mal clasificados, pues pocos médicos emplean técnicas para establecer el grado de fibrosis, como la elastografía,

además de que la transición de F3 a F4 (cirrosis) no puede definirse por completo en la vigilancia y el seguimiento clínico habituales<sup>79,119</sup>.

**16. La diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la EHGNA son factores de riesgo importantes para el desarrollo de CHC. Se recomienda someter a vigilancia a individuos con fibrosis avanzada (F3/4).**

Totalmente de acuerdo: 96.30%; incierto: 3.7%.

Como ya fue comentado en el apartado anterior, se ha demostrado que la diabetes mellitus como factor independiente incrementa el riesgo de desarrollo de CHC en 2 a 2.5 veces comparada con controles, y esta asociación fue independiente del uso de alcohol o de la hepatitis viral, pero pocos estudios controlaron factores como obesidad o dieta. En cuanto a la obesidad, en un metaanálisis donde se analizaron 10 estudios de cohortes (más de 90 millones persona-años) y en tres estudios de casos y controles se encontró una asociación positiva entre la obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y el riesgo de desarrollar CHC con incremento en el riesgo relativo (RR) de 1.4 a 4.1. Con relación al CHC asociado a EHGNA, este se presenta también en pacientes sin cirrosis, y es importante considerar que tanto el CHC como la EHGNA comparten factores de riesgo, como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico. Precisamente estas asociaciones han hecho muy difícil establecer a la EHGNA como un factor de riesgo independiente. Se ha encontrado que en ausencia de fibrosis avanzada (F1-F2) el riesgo de presentar CHC es bajo y no se recomienda una vigilancia periódica, mientras que en presencia de fibrosis avanzada (F3 y F4) el riesgo incrementa, por lo que la vigilancia es necesaria para identificar lesiones tempranas que puedan ser tratables. El riesgo de incidencia de CHC en la cirrosis por EHGNA varía entre el 1 y el 3%. Un estudio en el sistema de salud de Veteranos en Estados Unidos estimó que el riesgo en pacientes con EHGNA es variable, con una tasa del 1.06% anual, pero alcanzando el 2.4% anual en personas de origen hispánico que tuvieran cirrosis<sup>12,25,27,32,120</sup>.

**17. Es recomendable que para la vigilancia se utilice ultrasonido, ya que es un método no invasivo, con amplia disponibilidad y con buena sensibilidad y especificidad para la detección de nódulos sospechosos.**

Totalmente de acuerdo: 92.60%; parcialmente de acuerdo: 3.7%; parcialmente en desacuerdo: 3.7%.

El ultrasonido (US) es un método de imagen no invasivo y accesible para la vigilancia de los pacientes con factores de riesgo para desarrollar CHC, por lo que es el estudio de elección por parte de todas las guías de las diferentes sociedades médicas internacionales, como la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, la Asociación Asia-Pacífico y la guía coreana<sup>9,10,121,122</sup>.

La sensibilidad del US para la detección de nódulos sospechosos de CHC es dependiente tanto del operador como de las características del paciente. En centros con alto volumen y experiencia la sensibilidad alcanza el 80%, y en centros convencionales se considera una sensibilidad del 65%. Sin embargo, esta estrategia es menos efectiva para la detección de CHC en estadio temprano, con una sensibilidad del 63%. Por otro lado, en términos generales, la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) no se recomiendan de manera rutinaria para vigilancia; sin embargo, estas modalidades pueden ser de utilidad

en pacientes en quienes el US está limitado por la obesidad u otros factores técnicos y por aquellos con un riesgo muy alto de desarrollar CHC<sup>1,9,123-125</sup>.

Una vez evidenciada alguna alteración mediante el US, existen algoritmos definidos a seguir, y el tamaño del nódulo detectado determinará la estrategia. En términos generales, los nódulos con un diámetro  $\leq 1$  cm es poco probable que correspondan a CHC. Nódulos  $> 1$  cm deben ser evaluados con técnicas de imagen, como TAC o RMN contrastada multifase, que confirmen o descarten el patrón típico de captación de contraste en la fase arterial seguida de un lavado del contraste durante las fases posteriores. En nódulos de 1-2 cm las características típicas de imagen dinámica tienen una especificidad y un valor predictivo positivo (VPP) cercano al 100%, y una sensibilidad que puede alcanzar el 71%<sup>9,10,126</sup>.

**18. La sensibilidad del ultrasonido para detectar carcinoma hepatocelular en población en riesgo varía del 60 al 80%. La combinación de ultrasonido y nivel de alfa-fetoproteína sérica (AFP) proporcionan un incremento en rendimiento de diagnóstico de aproximadamente un 10% adicional.**

Totalmente de acuerdo: 100%.

De acuerdo con la evidencia derivada de revisiones sistemáticas, las guías actuales recomiendan al US hepático como método de escrutinio de elección con o sin determinación de AFP, de manera semestral. Se estima que aproximadamente el 20% de los estudios de US son clasificados como inadecuados y que es necesario establecer otras estrategias de la evaluación y el reporte, particularmente en obesidad, EHGNA y cirrosis por alcohol. En el sistema actual, el estudio se considera negativo si no existen anomalías focales o solo existen lesiones benignas como quistes. Un estudio se considera no diagnóstico si hay nódulos que miden menos de 10 mm, y se considera diagnóstico si hay lesiones mayores de 10 mm. El diámetro de 10 mm se ha establecido como un valor discriminador, ya que existen pocas posibilidades de que un nódulo menor a este tamaño sea maligno y el paciente debería continuar en vigilancia habitual, con lo que se puede hacer un seguimiento adecuado. En comparación, cualquier nódulo mayor de 10 mm tiene la posibilidad de ser maligno, y existe un riesgo importante de retrasar un diagnóstico si no se siguen los algoritmos establecidos. De acuerdo con la curva de característica operativa del receptor (ROC), el umbral de sensibilidad es del 60% y el de especificidad del 90% para estas lesiones. Cuando la AFP es mayor de 20 ng/dl y en sitios con prevalencia de CHC del 5%, se esperaría un VPP del 25%. Se considera que agregar la medición de AFP a la vigilancia con US incrementaría la sensibilidad, aunque la magnitud de este incremento no se conoce con precisión. Se han sugerido varios algoritmos basados en la etiología de la cirrosis y en los cambios del nivel de AFP para mejorar la exactitud del valor de la estrategia de seguimiento. Un metaanálisis que incluyó 32 estudios y en el que se comparó la sensibilidad del US con y sin AFP para la detección de CHC en pacientes con cirrosis, el US detectó CHC con el 84% de sensibilidad (IC 95%: 76%-92%), pero para el CHC en etapa temprana la sensibilidad baja al 47% (IC 95%: 33%-61%). En estudios que comparan US con y sin AFP, el US detectó CHC en cualquier estadio con un nivel de sensibilidad menor que la combinación de US + AFP (RR: 0.88, IC 95%: 0.83-0.93). Sin embargo, el US

por sí solo detectó CHC con un nivel más alto de especificidad que el US + AFP (RR: 1.08, IC 95%: 1.05-1.09). El US con o sin AFP detectó los CHC en estadio temprano con una sensibilidad del 63% (IC 95%: 48%-75%) y con el 45% de especificidad (IC 95%: 30%-62%), respectivamente ( $p=0.02$ ). Solo 4 estudios evaluaron la TAC o la RMN como método de escrutinio, y detectaron el CHC con el 84% de sensibilidad (IC 95%: 70%-92%)<sup>127-131</sup>.

**19. Se recomienda vigilancia del CHC con ultrasonido cada 6 meses.**

Totalmente de acuerdo: 88.89%; incierto 3.7%; parcialmente en desacuerdo: 7.4%.

Dos características han sido consideradas en la elección del intervalo ideal de vigilancia para CHC: el ritmo de crecimiento tumoral que permita su detección por los métodos de escrutinio y la incidencia del CHC en la población en riesgo. Basándose en el conocimiento de la biología del tumor, se ha establecido que el tiempo en que un nódulo hepático dobla su tamaño es de 6 meses aproximadamente, por lo que representa un intervalo moderado, ya que otras estrategias, como cada 3 meses, no se reflejaron con una detección mayor, y cuando se hace cada 12 meses se detectaron tumores con menores posibilidades de tratamiento y, por ende, supervivencia menor. Además, en los estudios de coste-beneficio mejora tanto la expectativa como la calidad de vida con un costo razonable. Es de resaltar aquí además que se recomienda este esquema de vigilancia en individuos con función hepática conservada, esto es Child-Pugh A/B, ya que, independientemente de las características del tumor, una disfunción hepática avanzada (Child-Pugh C) no podrá ser susceptible a alguna intervención terapéutica, a menos que el individuo se encuentre en alguna lista para trasplante hepático<sup>10,132-136</sup>.

## Diagnóstico

**20. Al encontrar una nodulación sospechosa mayor a 1 cm por ultrasonido, se recomienda realizar un estudio contrastado multifase: tomografía o resonancia magnética o con contrastante hepatoespecífico.**

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

Una vez que se identifica una lesión focal en el US, la TAC o la RMN contrastada multifase son el estándar de oro para la caracterización de nódulos pequeños en hígados cirróticos. Actualmente todas las guías apoyan la TAC y la RMN dinámicas como modalidad de primera línea para el diagnóstico<sup>9,121,122,137,138</sup>.

La TAC realizada con medios de contraste extracelulares comercialmente disponibles permite el diagnóstico de CHC basado en los cambios fisiológicos en el flujo sanguíneo intralesional que acompañan a la hepatocarcinogénesis, que se evalúan en los estudios multifásicos con adquisición de imágenes pre-contraste y dinámicamente después de la administración del medio de contraste. Por lo general el medio de contraste necesita infundirse a una velocidad de 4-6 ml/s y con dosis de 1.5 a 2 ml/kg de peso. Se adquieren tres fases: fase arterial hepática tardía, fase veno-portal y fase tardía. La fase arterial tardía se caracteriza por el realce completo de la arteria hepática y sus ramas, así como el realce de la vena porta. Esta fase coincide con la

perfusión arterial máxima y el realce de los tumores hepáticos, y es fundamental para la detección y la caracterización del CHC hipervasculoso. La fase venosa portal coincide con el realce parenquimatoso máximo, que se caracteriza por el realce de las venas hepáticas, así como de las venas porta; se adquiere aproximadamente a los 60-80 s después de la inyección del medio de contraste, y la fase tardía se adquiere a los 3-5 minutos; estas últimas fases son fundamentales para caracterizar el lavado inmediato y la presencia de la cápsula tumoral<sup>139-141</sup>.

Aparte del papel diagnóstico, los estudios de imagen pueden ayudar a identificar varias características que sirven como factores pronósticos: tumores de gran tamaño, presencia de múltiples nódulos, hiperrealce irregular del contorno tumoral en la fase arterial, invasión macrovascular y, el más importante, la presencia de invasión microvascular. La invasión microvascular puede predecirse si se presentan contornos irregulares del tumor, ausencia o cápsula incompleta, presencia de arterias intratumorales, crecimiento extranodular, múltiples nódulos confluentes y el realce peritumoral en la fase arterial. Cuando el diagnóstico se establece mediante criterios de imagen no es necesaria la confirmación de la biopsia: la información adicional que proporciona el diagnóstico histopatológico no es relevante en el entorno convencional porque no cambiará el manejo del paciente<sup>142-144</sup>.

En cuanto a la RMN, los principales hallazgos que sugieren CHC son similares a los observados en la TAC, por lo que incluyen el comportamiento de la lesión con el contraste intravenoso: hipervasculoso en fase arterial y/o arteriovenosa (portal temprana), y lavado en fase venosa tardía, es decir, en el caso de RMN, que la lesión se observe hipointensa en relación al resto del parénquima. En este contexto, el desempeño también es similar en cuanto a especificidad (TAC 92% vs RMN 91%) y a VPP (TAC 8.1 vs RMN 8.8), aunque con mejor sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) para la RMN (TAC 66%/0.37 vs RMN 82%/0.2, respectivamente)<sup>126,139,145-149</sup>.

Sin embargo, a diferencia de la TAC, la evaluación por RMN no solo considera el comportamiento de la lesión con el contraste intravenoso, sino que tiende a ser multiparamétrica. Este análisis multiseccional arroja signos adicionales de CHC que incluyen la hiperintensidad de la lesión en secuencias ponderadas en T2, la presencia de cápsula/corona en fase venosa, la presencia de grasa intralésional en secuencias fuera de fase potenciadas en T1, y de manera más reciente la restricción de la difusión (en imágenes ponderadas por difusión [DWI, por sus siglas en inglés]) y la apariencia hipointensa con el uso de contraste hepatoespecífico<sup>150-156</sup>.

Finalmente, la tomografía computada por emisión de positrones con flúor-18 fluorodesoxiglucosa (PET-TC 18F-FDG) no ofrece información adicional para el diagnóstico precoz del CHC debido a su baja precisión diagnóstica, especialmente en los CHC bien diferenciados. Solo tiene un valor potencial en la detección de enfermedad metastásica extrahepática en tumores avanzados, aunque las ventajas son escasas debido a la alta precisión diagnóstica de la TAC y de la RMN en este entorno. Actualmente, el valor añadido de la PET-TC en la evaluación del CHC necesita ser confirmado en estudios prospectivos adicionales<sup>10</sup>.

*21. Si un estudio contrastado realizado por hallazgos anormales en ultrasonido de vigilancia no fue concluyente, se recomienda realizar otra modalidad de estudio contrastado multifase (TAC, RMN, US contrastados)*

Totalmente de acuerdo: 100%.

Durante la caracterización de nódulos en el hígado cirrótico, casi todos los CHC y ciertos nódulos displásicos de alto grado muestran una señal hipointensa durante la fase hepatobiliar. Por tanto, las imágenes durante la fase hepatobiliar mejoran la detección de lesiones precancerosas y de aquellos CHC en estadio temprano que todavía tienden a presentar características de hipo o isovascularidad durante la fase arterial tanto tomográfica como por RMN y que, en consecuencia, son un desafío diagnóstico. Sin embargo, algunos nódulos displásicos de bajo grado y nódulos de regeneración también pueden parecer hipointensos durante la fase hepatobiliar. Los estudios de seguimiento longitudinal de nódulos no hipervasculares que aparecen hipointensos durante la fase hepatobiliar han demostrado que el riesgo de que se vuelvan hipervasculares durante la fase arterial dentro de un año después del hallazgo aumenta con su tamaño, y este riesgo se estima en el 37.6% para los nódulos > 1 cm y en el 77% si miden > 1.5 cm. En otro estudio de nódulos atípicos < 2 cm, el uso de contraste hepatoespecífico mejoró el desempeño diagnóstico (sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, VPP y VPN) de la RMN multifásica en la caracterización de los mismos (88.4-99.4%, 88-95%, 88-98.5%, 97-99% y 65-97.5%, respectivamente). Un nódulo hipervasculoso en un hígado con cirrosis que mida > 1 cm, sin lavado en la fase portal o venosa, e hipointenso durante la fase hepatobiliar, es altamente sugestivo de CHC o de nódulo displásico de alto grado. Por el contrario, la alta intensidad de la señal (mayor que la del parénquima adyacente) durante la fase hepatobiliar es un fuerte indicador de una lesión benigna<sup>149,157,158</sup>.

No obstante, es aconsejable proceder con precaución: si bien las imágenes durante la fase hepatobiliar mejoran considerablemente la sensibilidad de detección del CHC (aproximadamente un 11%), su especificidad sigue siendo limitada. El signo de hipointensidad observada durante la fase hepatobiliar no tiene el mismo nivel de especificidad que el lavado portal y/o venoso tardío (3-5 minutos), y por ende no tiene el mismo valor diagnóstico. Muchos nódulos de regeneración y displásicos de bajo grado no visibles en otras secuencias pueden aparecer como nódulos hipointensos durante la fase hepatobiliar, especialmente si miden > 2 cm, para los cuales se ha informado que la especificidad de las imágenes de la fase hepatobiliar para el diagnóstico de CHC alcanza sólo el 33%. Cabe recordar que cualquier lesión compuesta por células carentes del transportador OATP1, es decir, sin hepatocitos, también son hipointensas en la fase hepatobiliar, entre ellos los colangiocarcinomas, hepatocolangiocarcinomas y hemangiomas hepáticos. Por tanto, el análisis detallado de las características del nódulo en otras secuencias de RMN sigue siendo esencial antes de hacer un diagnóstico<sup>152,154,159</sup>.

Otro de los signos ancilares mediante RMN es la presencia de restricción de la difusión molecular en las lesiones primarias malignas. La DWI se ha convertido en una parte vital de las imágenes hepáticas debido a su alta sensibilidad para detectar lesiones hepáticas benignas y malignas. La

secuencia de difusión se utiliza para calcular el coeficiente de difusión aparente (ADC, por sus siglas en inglés) de cada vóxel en la imagen. El ADC refleja la movilidad de los protones en el agua y, por tanto, proporciona indirectamente información sobre la celularidad, la necrosis, la vascularización y la fibrosis de los tejidos. Una de las principales limitaciones de esta técnica es, de nuevo, la relativa falta de especificidad, y existe una cierta superposición de valores de ADC entre lesiones malignas y benignas. Varios estudios que investigaron el uso de DWI para diagnosticar el CHC han mostrado una correlación inversa entre el valor de ADC y el grado de CHC, con un valor de ADC más bajo en los CHC de alto grado pobremente diferenciados en comparación con los de bajo grado bien diferenciados. Sin embargo, el uso de DWI aún no se ha definido claramente en las guías internacionales. Esto posiblemente se deba a la falta de medidas de ADC estandarizadas, incluso si muchos autores se han esforzado por proporcionar criterios unificados para su uso. En la actualidad, el sistema de datos e informes de imágenes hepáticas (LI-RADS, por sus siglas en inglés) es el único sistema de clasificación que incluye alta intensidad de señal DWI (o difusión restringida en mapas ADC) como una característica auxiliar centrada en el diagnóstico de CHC<sup>126,160-163</sup>.

**22. Lo más recomendable es caracterizar la lesión de acuerdo a la clasificación de LI-RADS.**

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

El Colegio Americano de Radiología propuso un sistema para estandarizar los informes de interpretación y la recopilación de datos de los exámenes de US, ultrasonido contrastado (CEUS, por sus siglas en inglés), TAC y RMN del hígado en pacientes con riesgo de CHC. Este sistema, conocido como LI-RADS, estratifica las lesiones en cinco categorías principales, desde lesiones que son definitivamente benignas (LR1) hasta aquellas que son definitivamente CHC (LR5), de modo que los médicos puedan evaluar los beneficios y los riesgos de proceder a un tratamiento más invasivo o simplemente hacer un seguimiento de las lesiones. La evaluación prospectiva por RMN de nódulos de menos de 2 cm, detectados por ecografía durante la vigilancia, ha demostrado que el 25% de las lesiones de LR2 y el 69% de las de LR3 fueron CHC, y que LR4 tiene una especificidad del 98.2% para un diagnóstico de CHC. Por tanto, distinguir entre LR4 y LR5 en los nódulos detectados por ecografía no tiene valor clínico. Las diferencias de los criterios tradicionales y el sistema LI-RADS son los siguientes: tradicionalmente considera como criterios diagnósticos el realce arterial, el lavado venoso y la hiperintensidad en T2, con valores de especificidad > 95%, pero con sensibilidad baja (45-65%) en lesiones de 1-2 cm. El sistema LI-RADS considera como único criterio principal el realce en la fase arterial, pero la categoría final depende del tamaño de la lesión (< 10 mm, 10-19 mm y > 20 mm), así como de la presencia de uno o más de los siguientes tres hallazgos: lavado venoso, cápsula o corona, y crecimiento de intervalo. El sistema LI-RADS también considera dentro de los signos ancilares el comportamiento de la lesión posterior a la administración de agentes de contraste hepatoespecíficos, en particular el ácido gadoxético, el cual ingresa a la célula a través de un transportador específico (OATP1) presente en hepatocitos funcionales normales

antes de ser excretado en proporciones aproximadamente iguales por el sistema hepatobiliar y los riñones. La principal ventaja del ácido gadoxético radica en el análisis de su captación por los hepatocitos durante la fase tardía, también denominada fase hepatobiliar, que generalmente se evalúa 20 minutos después de su administración. Durante esta fase los hepatocitos funcionales captan el ácido gadoxético y aumentan su intensidad de señal, mientras que las células no hepatocitos y aquellas células tumorales no lo hacen, y por lo tanto aparecen hipointensos. Varios estudios reportan el valor agregado del contraste hepatoespecífico en una mejor detección de metástasis y en la caracterización de lesiones focales benignas y malignas primarias<sup>126,145,155,164,165</sup>.

**23. El diagnóstico histológico es necesario en pacientes no cirróticos con sospecha de carcinoma hepatocelular, o bien si los estudios de imagen no son concluyentes para el diagnóstico.**

Totalmente de acuerdo: 100%.

El uso de la biopsia hepática como método diagnóstico de elección en CHC ha sido sustituido por estudios de imagen en pacientes con cirrosis. De hecho, en el algoritmo diagnóstico de este tumor se recurre a la biopsia, que tiene una sensibilidad y una especificidad de hasta el 93 y el 100%, respectivamente, cuando los métodos de imagen no son concluyentes o hay controversia. En individuos con hígado sano y sospecha de CHC la biopsia es indispensable. El riesgo de complicaciones, como la siembra de células neoplásicas y sangrado, así como el muestreo inadecuado, han limitado aún más el uso de la biopsia hepática en el diagnóstico de CHC en pacientes con hepatopatía subyacente.

La biopsia hepática es de utilidad en otros escenarios: 1) diagnóstico diferencial; 2) ensayos clínicos, y 3) estratificación con fines pronósticos. Los principales diagnósticos diferenciales se encuentran entre lesiones benignas de pronóstico indeterminado (nódulo displásico de alto grado y CHC incipiente). En estos pacientes es necesario recurrir a marcadores de inmunohistoquímica, Glipican-3 (GPC3), proteína de choque térmico 70 (HSP70) y glutamina sintetasa (GS), que garantizan una sensibilidad del 72% y una especificidad del 100% para el diagnóstico. También, mediante la biopsia, es posible diferenciar CHC de otras neoplasias hepáticas primarias y metastásicas. En algunos casos la morfología poco diferenciada puede dificultar el diagnóstico, por lo que es necesario realizar marcadores de diferenciación hepatocelular. Entre los principales están HepPar1, Arginasa-1, CD10, pCEA, GPC3 y BSEP. Se ha observado un uso progresivamente mayor de la biopsia para incluir pacientes en ensayos clínicos. Además de confirmar el diagnóstico, se obtiene información con respecto al tipo histológico, el grado, la invasión vascular microscópica, el grado de fibrosis, el tipo morfo-molecular y la expresión fenotípica de marcadores de impacto pronóstico, tales como CK19 y VETC.

La biopsia líquida implica el análisis de los componentes tumorales que se liberan en el torrente sanguíneo. Es un procedimiento mínimamente invasivo que disminuye costos y potenciales complicaciones de las biopsias de tejido. Además, es un proceso fácil de repetir durante el seguimiento y permite un monitoreo de la respuesta al

tratamiento y la carga tumoral. También permite la identificación de clonas emergentes de resistencia a terapias sistémicas.

Se han propuesto algunos marcadores, que incluyen células tumorales circulantes (CTCs), DNA libre circulante, mutaciones somáticas, RNA circulante y metilación del DNA. Todos estos marcadores pueden ser una herramienta que podrá servir para superar la heterogeneidad tumoral, tanto a nivel genómico como transcripcional. Los avances del campo de la biopsia líquida tienen un futuro prometedor en la detección temprana del CHC, con lo que se avanza el pronóstico del paciente y aumenta los rangos de supervivencia de los pacientes<sup>10,166,167</sup>.

**24. La estadiación con fines pronósticos y terapéuticos incluye características del tumor, función hepática y estado funcional del individuo**

Totalmente de acuerdo: 100%.

Clasificar al CHC ha sido controversial, ya que este tumor existe en un contexto de daño hepático. La clasificación de la clínica de Barcelona (BCLC, por sus siglas en inglés) ha sido apoyada por las asociaciones americana y europea en sus guías de práctica clínica. Esta clasificación define 5 subclases pronósticas y permite la asignación de tratamientos específicos para cada estadio de la enfermedad. Cinco tratamientos pueden extender la expectativa de vida de pacientes con CHC: la resección quirúrgica, el trasplante hepático, terapias locorregionales (ablación), la quimioembolización y la terapia sistémica. Alrededor del 40% de los pacientes en estadios tempranos de CHC pueden ser elegibles para una terapia potencialmente curativa (resección, trasplante o ablación) que puede ofrecer una supervivencia promedio de 60 meses en comparación con la supervivencia histórica de 36 meses. Para pacientes con enfermedad avanzada, la terapia locorregional y la terapia sistémica han demostrado mejoría en la supervivencia en el marco de ensayos clínicos controlados. Pacientes con un estado intermedio de tumor con función hepática conservada pueden tener un beneficio de supervivencia con quimioembolización, con una supervivencia promedio de 26 meses. Pacientes con enfermedad tumoral avanzada (estadio C) se pueden beneficiar de la terapia sistémica.

Hay que considerar que esta clasificación fue diseñada precisamente para su uso en estudios clínicos en donde la mayoría de los pacientes que participaron estaban en la clasificación Child-Pugh A, e incluye aspectos como el estado de la enfermedad hepática subyacente, el funcionamiento del paciente (*Performance Score*) y las características del tumor. El sistema BCLC utiliza un algoritmo fácil de usar que une los estadios de los tumores con posibilidades de tratamiento y fue desarrollado con evidencia de estudios clínicos controlados. La asignación de los tratamientos sigue los niveles de evidencia definidos por el Instituto Nacional de Cáncer, que se basan en las fortalezas del diseño del estudio y los objetivos. Se han diseñado otros sistemas de clasificación, como el de Hong-Kong, el del Programa Italiano del cáncer (CLIP), el TNM y el Sistema Integrado Japonés (JIS), pero ninguno ha alcanzado un consenso internacional, ya que algunos sistemas no incluyen asignación de tratamiento y otros son solo de uso en países orientales<sup>9,10,168-172</sup>.

## Financiación

Este artículo no ha recibido financiación alguna.

## Conflicto de intereses

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

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

ERG refirió colaboración con MSD, Sanofi/Aventis, Roche/Genentech, AMGEN, Bay.

El resto de los autores no refirieron conflicto de intereses.

## Referencias

- Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380:1450–62, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1713263>.
- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: Trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:589–604, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>.
- Sayiner M, Golabi P, Younossi ZM. Disease burden of hepatocellular carcinoma: A global perspective. *Dig Dis Sci.* 2019;64:910–7.
- Petrack JL, McGlynn KS. The changing epidemiology of primary liver cancer. *Curr Epidemiol Rep.* 2019;6:104–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s40471-019-00188-3>.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The Burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional and national level: Results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3:1683–91, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>.
- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, et al. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol.* 2008;7:226–9. PMID: 18753989.
- Villa AHT, Pérez JM, Mejía C, et al. Liver cancer in elderly Mexican women is more frequent than breast and cervical cancer. *Ann Hepatol.* 2016;15:619–55.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68:723–50, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29913>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182–236, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- Ascha MS, Hanouneh IA, López R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:1972–8, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23527>.
- Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver

- disease: Expert review. *Gastroenterology*. 2020;158:1822–30, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.053>.
13. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: A nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1686–95, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr395>.
  14. Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;6:1274–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.022>.
  15. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schöb O, et al. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies. *J Evid Based Med*. 2017;10:245–54, <http://dx.doi.org/10.1111/jebm.12270>.
  16. Mokdad AA, López AD, Shahrz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12:145, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0145-y>.
  17. Carrilho FJ, Cerqueira Paranaguá-Vezozzo D, Lopes Chagas A, et al. Epidemiology of liver cancer in Latin America: Current and future trends. *Semin Liver Dis*. 2020;40:101–10, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-3399561>.
  18. Nigusie-Mekuria A, Routledge MN, Yun-Gong Y, et al. Aflatoxins as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21:39, <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-020-00420-7>.
  19. Wild CP, Miller JD, Groopman JD. Mycotoxin Control in Low- and Middle-Income Countries. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Report No. 9). Disponible en: [https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/IARC\\_publicationWGR9\\_full.pdf](https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/IARC_publicationWGR9_full.pdf).
  20. Claeys L, Romano Ch, De Ruyck K, et al. Mycotoxin exposure and human cancer risk: A systematic review of epidemiological studies. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020;19:1449–64, <http://dx.doi.org/10.1111/1541-4337.12567>.
  21. Gouas D, Shi H, Hainaut P. The aflatoxin- induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): Biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett*. 2009;286:29–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2009.02.057>.
  22. Weng MW, Lee HW, Choi B, et al. AFB1 hepatocarcinogenesis is via lipid peroxidation that inhibits DNA repair, sensitizes mutation susceptibility and induces aldehyde-DNA adducts at p53 mutational hotspot codon 249. *Oncotarget*. 2017;8:18213–26, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15313>.
  23. Helleday T, Eshtad S, Nik-Zainal S. Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nat Rev Genet*. 2014;15:585–98, <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3729>.
  24. Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int*. 2003;23:405–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2003.00869.x>.
  25. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:369–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.007>.
  26. Wang Ch, 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*. 2012;130:1639–48, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26165>.
  27. Wang P, Kang D, Cao W, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:109–22, <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1291>.
  28. Ali Kamkar MM, Ahmad R, Alsmadi O, et al. Insight into the impact of diabetes mellitus on the increased risk of hepatocellular carcinoma: mini-review. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13:57, <http://dx.doi.org/10.1186/2251-6581-13-57>.
  29. Wang YG, Wang P, Wang B, et al. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e95485, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095485>.
  30. Kew MC. Obesity as a cause of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2015;14:299–303. PMID: 25864208.
  31. Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625–38, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021423>.
  32. Saunders D, Seidel D, Allison M, et al. Systematic review: The association between obesity and hepatocellular carcinoma — epidemiological evidence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1051–63, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04271.x>.
  33. Ma Y, Yang W, Li T, et al. Meat intake and risk of hepatocellular carcinoma in two large US prospective cohorts of women and men. *Int J Epidemiol*. 2019;48:1863–71, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyz146>.
  34. Luo J, Yang Y, Liu J, et al. Systematic review with meta-analysis: Meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:913–22, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12678>.
  35. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;60:606–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.034>.
  36. Trépo E, Romeo S, Zucman-Rossi J, et al. PNPLA3 gene in liver diseases. *J Hepatol*. 2016;65:399–412, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.011>.
  37. Yang J, Trépo E, Nahon P, et al. PNPLA3 and TM6SF2 variants as risk factors of hepatocellular carcinoma across various etiologies and severity of underlying liver diseases. *Int J Cancer*. 2019;144:533–44, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31910>.
  38. Arreola-Cruz A, Silva-Ramirez B, Cisneros-Garza LE, et al. Evaluation of polymorphism in PNPLA3 NCAN and TM6SF2 genes as markers of susceptibility to the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in population of the Northeast of Mexico. *Ann Hepatol*. 2019;18:1–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aohp.2019.05.006>.
  39. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO. Disponible en: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/?>
  40. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347:168–74, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa013215>.
  41. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65–73, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.1.65>.
  42. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: A prospective study in men. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:265–72, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji043>.
  43. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*. 2012;142:1140–9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.007>.

44. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;85:498–502. PMID: 10699921.
45. Loomba R, Liu J, Yang HI, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1636–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.043>.
46. Mak LY, Wong D, Pollicino KHT, et al. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma: Epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance. *J Hepatol*. 2020;73:952–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.042>.
47. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:553–62, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>.
48. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61:S58–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>.
49. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 2014;60:98–105, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27095>.
50. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1314–21, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.160>.
51. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:95–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.007>.
52. Zhanga Y, Wang C, Xu H, et al. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver: A literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:743–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001419>.
53. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AOA, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: A multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:103–11, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30161-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30161-3).
54. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: Risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:696–703, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14937>.
55. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004;3:30–3. PMID: 15118577.
56. Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, et al. Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similarities and differences with other world regions. *World J Clin Cases*. 2018;6:922–30, <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v6.i15.922>.
57. González-Chagolla A, Olivás-Martínez A, Valenzuela-Vidales AK, et al. Changing trends in etiology-based chronic liver disease from 2000 through 2019 in Mexico: Multicenter study. *Hepatology*. 2020;72:383A–4A.
58. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, López-Cossio JA, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83:223–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.06.003>.
59. Guzmán de Pena D. Exposure to aflatoxin B1 in experimental animals and its public health significance. *Salud Publica Mex*. 2007;49:227–35. PMID: 17589777.
60. ENCODAT 2016-2017 Reporte de Tabaco. Disponible en: [https://encuestas.insp.mx/ena/encodat2017/reporte\\_encodat\\_tabaco.2016.2017.pdf](https://encuestas.insp.mx/ena/encodat2017/reporte_encodat_tabaco.2016.2017.pdf).
61. Ladrón de Guevara L, Rojas-Macuil P, Sánchez-Chávez X, et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiological profile from a cohort of federal employees in Mexico. *Ann Hepatol*. 2009;8:212–9. PMID: 19841500.
62. Romero-Sierra G, Roesch-Dietlen F, Remes-Troche JM, et al. Comportamiento epidemiológico y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular en Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76:70.
63. Chevreuril-Benítez A, Pineda-Rodríguez P, Zepeda MC, et al. Caracterización, estadificación y tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma, experiencia de 22 meses en el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM). *Rev Gastroenterol Mex*. 2011;76:111.
64. Velarde-Ruiz Velasco JA, Higuera-de la Tijera MF, Castro-Narro GE. The Mexican consensus on alcoholic hepatitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85:332–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.04.002>.
65. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol*. 2019;18:518–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aohp.2019.04.005>.
66. Kao JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:907–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.09.011>.
67. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, et al. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: A review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer*. 2011;11:446, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-11-446>.
68. Baumeister S, Schlesinger S, Aleksandrova K, et al. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: A multinational cohort study. *J Hepatol*. 2019;70:885–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.014>.
69. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, et al. The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84:69–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>.
70. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med*. 2019;380:2041–50, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1810477>.
71. Wolpert-Barraza E, Muñoz-Hernández O, Kershenobich-Stalnikowitz D. Acciones prioritarias para un programa nacional de detección, tratamiento y seguimiento de pacientes con hepatitis C. *Salud Publica Mex*. 2019;61:212–6, <http://dx.doi.org/10.21149/10166>.
72. Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from CHC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1797–803, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00647.x>.
73. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *J Hepatol*. 2010;53:348–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.035>.
74. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, et al. Meta-analysis: The impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:98–106, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12344>.
75. Wu CY, Lin JT, Ho HJ, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B — A

- nationwide cohort study. *Gastroenterology*. 2014;147:143–51, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.048>.
76. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58:98–107, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26180>.
  77. Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2016;36:1755–64, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13253>.
  78. Lin D, Yang HJ, Nguyen N, et al. Reduction of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma with anti-viral therapy, including low risk patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:846–55, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13774>.
  79. Morgan RL, Baak B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158:329–37, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005>.
  80. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*. 2017;153:996–1005, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>.
  81. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*. 2018;155:411–21, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.008>.
  82. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*. 2017;152:142–56, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.009>.
  83. Huang P, Liu M, Zang F, et al. The development of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients treated with DAA: A comprehensive analysis. *Carcinogenesis*. 2018;39:1497–505, <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgy099>.
  84. Piñero F, Mendizabal M, Ridruejo E, et al. Treatment with direct-acting antivirals for HCV decreases but does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2019;39:1033–43, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14041>.
  85. Kim G, Jang SY, Nam CM, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: A nationwide nested case-control study. *J Hepatol*. 2018;68:476–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.018>.
  86. Tsan YT, Lee CH, Ho WC, et al. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol*. 2013;31:1514–21, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012446831>.
  87. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, et al. Systematic review with network meta-analysis: Statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7:21753–62, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.7832>.
  88. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4:1683–90.
  89. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *N Engl J Med*. 2020;382:1018–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912035>.
  90. Tsai HH, Lai HY, Chen YC, et al. Metformin promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma through the CEBPD-induced autophagy pathway. *Oncotarget*. 2017;8:13832–45, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14640>.
  91. Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2018;38:2018–27, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13872>.
  92. Chan KM, Kuo CF, Hsu JT, et al. Metformin confers risk reduction for developing hepatocellular carcinoma recurrence after liver resection. *Liver Int*. 2017;37:434–41, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13280>.
  93. Fedirko V, Duarte-Salles T, Bamia C, et al. Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: A nested case-control study. *Hepatology*. 2014;60:1222–30, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27079>.
  94. Huang J, Yang G, Huang Y, et al. 1,25(OH)2D3 inhibits the progression of hepatocellular carcinoma via down-regulating HDAC2 and upregulating P21(WAF1/CIP1). *Mol Med Rep*. 2016;13:1373–80, <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.4676>.
  95. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e013739, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013739>.
  96. Wiltberger G, Wu Y, Lange U, et al. Protective effects of coffee consumption following liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:779–88, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15089>.
  97. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology*. 2015;148:118–25, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.005>.
  98. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S, et al. Inverse association of coffee with liver cancer development: An updated systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29:421–8, <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-805>.
  99. Yang W, Giovannucci E, Zhang X. Whole grains and risk of hepatocellular carcinoma — Missing the forest for the trees? — In reply. *JAMA Oncol*. 2019;5:1509–10, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2988>.
  100. Giovannucci E. Nutritional epidemiology and cancer: A tale of two cities. *Cancer Causes Control*. 2018;29:1007–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-018-1088-y>.
  101. Yang W, Ma Y, Liu Y, et al. Association of intake of whole grains and dietary fiber with risk of hepatocellular carcinoma in US adults. *JAMA Oncol*. 2019;5:879–86, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.7159>.
  102. Sharma R. Descriptive epidemiology of incidence and mortality of primary liver cancer in 185 countries: Evidence from GLOBOCAN 2018. *J J Clin Oncol*. 2020;50:1370–9, <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyaa130>.
  103. Bertuccio P, Turati F, Carioli G, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. *J Hepatol*. 2017;67:302–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.011>.
  104. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol*. 2005;4:52–5. PMID: 15798662.
  105. Torres-Poveda K, Burguete-García AI, Madrid-Marina V. Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: Impact of chronic infection by hepatitis viruses B and C. *Ann Hepatol*. 2011;10:556–8. PMID: 21911898.
  106. Naimark D, Naglie G, Detsky AS. The meaning of life expectancy: What is a clinically significant gain? *J Gen Intern Med*. 1994;9:702–7, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02599016>.
  107. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et al. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ*. 1992;146:473–81. PMID: 1488412.
  108. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh



- class A cirrhosis. *Am J Med.* 1996;101:422–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00197-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00197-0).
109. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019;70:284–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.008>.
  110. De Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015;62:1190–200, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27969>.
  111. Kulik L, el-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2019;156:477–91, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>.
  112. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127:S35–50, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.014>.
  113. Desai A, Sandhu S, Lai JP, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World J Hepatol.* 2019;11:1–18, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v11.i1.1>.
  114. Ioannou GN, Green P, Lowy E, et al. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One.* 2018;13:e0204412, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204412.eCollection2018>.
  115. Ioannou GN, Tang W, Beste LA, et al. Assessment of a deep learning model to predict hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis. *JAMA Network Open.* 2020;3:e2015626, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15626>.
  116. Ioannou GN, Green P, Kerr KF, et al. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol.* 2019;71:523–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.008>.
  117. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:839–43, <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0b013e318050074f>.
  118. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology.* 2009;49:1954–61, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22870>.
  119. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;68:25–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.030>.
  120. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastro Hepatol.* 2020;18:223–38, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>.
  121. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. *Hepatol Int.* 2017;11:317–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>.
  122. Yoon JH, Park JW, Lee JM. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: Elaboration on Korean Liver Cancer Study Group National Cancer Center Korea practice guidelines compared with other guidelines and remaining issues. *Korean J Radiol.* 2016;17:7–24, <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2016171.7>.
  123. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2012;21:793–9, <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1005>.
  124. Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: Diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:60–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-008-0010-2>.
  125. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37–47, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x>.
  126. American College of Radiology. Liver imaging and reporting data system. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>.
  127. Tayob N, Lok ASF, Do KA, et al. Improved detection of hepatocellular carcinoma by using a longitudinal alpha-fetoprotein screening algorithm. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:469–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.049>.
  128. White DL, Richardson P, Tayob N, et al. The updated model: An adjusted serum alpha-fetoprotein-based algorithm for hepatocellular carcinoma detection with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Gastroenterology.* 2015;149:1986–7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.004>.
  129. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: Systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2007;11:1–206, <http://dx.doi.org/10.3310/hta11340>.
  130. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1706–18, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.064>.
  131. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-004-0552-0>.
  132. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology.* 1992;16:132–7, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840160122>.
  133. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, et al. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:1214–20. PMID: 9730377.
  134. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: A cost-utility analysis. *Br J Cancer.* 2008;98:1166–75, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604301>.
  135. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology.* 1985;89:259–66, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90324-5](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(85)90324-5).
  136. Sammon J, Khalili K. Hepatocellular carcinoma surveillance: The often-neglected practice. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9:77–9, <http://dx.doi.org/10.21037/hbsn.2019.08.02>.
  137. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:iv238–55, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
  138. Kudo M, Trevisani F, Abou-Alfa GK, et al. Hepatocellular carcinoma: Therapeutic guidelines and medical treatment. *Liver Cancer.* 2016;6:16–26, <http://dx.doi.org/10.1159/000449343>.
  139. Ayuso C, Rimola J. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): Current guidelines. *Eur J Radiol.* 2018;101:72–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.025>.
  140. Kim M-J, Choi JY, Lim JS, et al. Optimal scan window for detection of hypervascular hepatocellular carcinomas during MDCT examination. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:198–206, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.0257>.

141. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2005;234:460–7, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2342031202>.
142. Reginelli A, Vanzulli A, Sgrazzutti C, et al. Vascular microinvasion from hepatocellular carcinoma: CT findings and pathologic correlation for the best therapeutic strategies. *Med Oncol*. 2017;34:93, <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-017-0949-7>.
143. Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;62:792–800, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27877>.
144. Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma? *Radiology*. 2016;279:432–42, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015150998>.
145. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47:97–104, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21966>.
146. Darnell A, Forner A, Rimola J, et al. Liver imaging reporting and data system with MR imaging: Evaluation in nodules 20 mm or smaller detected in cirrhosis at screening US. *Radiology*. 2015;275:698–707, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.15141132>.
147. Taouli B. Diffusion-weighted MR imaging for liver lesion characterization: A critical look. *Radiology*. 2012;262:378–80, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11112417>.
148. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67:401–21, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29487>.
149. Bartolozzi C, Battaglia V, Bargellini I, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: Correlation with histological findings on explanted livers. *Abdom Imaging*. 2013;38:290–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-012-9952-9>.
150. Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, et al. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to dynamic MRI in the detection of hypovascular small (<2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol*. 2011;21:1233–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-010-2030-1>.
151. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology*. 2014;273:30–50, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14132362>.
152. Kwon HJ, Byun JH, Kim JY, et al. Differentiation of small ( $\leq 2$  cm) hepatocellular carcinomas from small benign nodules in cirrhotic liver on gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance images. *Abdom Imaging*. 2015;40:64–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-014-0188-8>.
153. Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Outcome of hypovascular hepatic nodules with positive uptake of gadoxetic acid in patients with cirrhosis. *Eur Radiol*. 2017;27:518–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4423-2>.
154. Chen N, Motosugi U, Morisaka H, et al. Added value of a gadoxetic acid-enhanced hepatocyte-phase image to the LI-RADS system for diagnosing hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Med Sci*. 2016;15:49–59, <http://dx.doi.org/10.2463/mrms.2014-0149>.
155. Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol*. 2016;26:4595–615, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4250-5>.
156. Jhaveri K, Cleary S, Audet P, et al. Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoxetic acid). *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204:498–509, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.13.12399>.
157. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: The problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:27–34, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20728>.
158. Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, et al. Outcome of hypovascular hepatic nodules revealing no gadoxetic acid uptake in patients with chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:88–94, <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22630>.
159. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:599–609, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.654>.
160. Park MS, Kim S, Patel J, et al. Hepatocellular carcinoma: Detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pre-transplant patients. *Hepatology*. 2012;56:140–8, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25681>.
161. Soyer P, Boudiaf M, Place V, et al. Preoperative detection of hepatic metastases: Comparison of diffusion-weighted T2-weighted fast spin echo and gadolinium-enhanced MR imaging using surgical and histopathologic findings as standard of reference. *Eur J Radiol*. 2011;80:245–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.027>.
162. Li X, Zhang K, Shi Y, et al. Correlations between the minimum and mean apparent diffusion coefficient values of hepatocellular carcinoma and tumor grade. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44:1442–7, <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.25323>.
163. Taouli B, Beer AJ, Chenevert T, et al. Diffusion-weighted imaging outside the brain: Consensus statement from an ISMRM-sponsored workshop. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44:521–40, <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.25196>.
164. Chernyak V, Tang A, Flusberg M, et al. LI-RADS® ancillary features on CT and MRI. *Abdom Radiol*. 2018;43:82–100, <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-017-1220-6>.
165. Choi SH, Byun JH, Lim YS, et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Hepatol*. 2016;64:1099–107, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.018>.
166. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2009;50:746–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.11.014>.
167. Von Felden J, Garcia-Lezana T, Schulze K, et al. Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2020;69:2025–34, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320282>.
168. Llovet JM, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–38, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1007122>.
169. Yau T, Tang VY, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146:1691–700, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.032>.

170. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology*. 1998;28, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510280322>, 751-715.
171. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471-4, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>.
172. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003;38:207-15, <http://dx.doi.org/10.1007/s005350300038>.