

Caracterización, manejo y pronóstico de una cohorte de pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular. Hospital Pablo Tobón Uribe 2012-2018

Marín-Zuluaga, Juan Ignacio; Vergara-Cadavid, Juliana; Cajiao-Castro, Liliana; Arroyave-Zuluaga, Danny; Castro-Sánchez, Susana; Ceballos-Ramírez, Laura; Muñoz-Maya, Octavio; Díaz-Ramírez, Gabriel Sebastián

Juan Ignacio Marín-Zuluaga

jmarin@hptu.org.co

Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

Juliana Vergara-Cadavid

Harvard Medical School, Colombia

Liliana Cajiao-Castro

Universidad de Antioquia, Colombia

Danny Arroyave-Zuluaga

Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

Susana Castro-Sánchez

Universidad de Antioquia, Colombia

Laura Ceballos-Ramírez

Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia

Octavio Muñoz-Maya

Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia, Colombia

Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez

Universidad del Valle, Colombia

HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 1, núm. 2, 2020

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 26 Mayo 2020

Aprobación: 05 Junio 2020

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7743801004/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.121>.

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Introducción. El carcinoma hepatocelular (CHC) en los pacientes con cirrosis hepática es una indicación frecuente de trasplante de hígado y una causa de muerte por diagnóstico tardío. El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con CHC sobre hígado cirrótico, así como el estadio al momento del diagnóstico, el manejo ofrecido y la supervivencia en función del estadio, según la clasificación BCLC. **Metodología.** Estudio observacional de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes atendidos en un centro en Colombia entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018, mayores de 18 años con hepatocarcinoma. La recolección de la información se realizó a partir de la revisión de historias clínicas. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS versión 23.0. **Resultados.** En el estudio se incluyeron 219 pacientes con CHC y cirrosis hepática de base. El 58,9% fueron de sexo masculino y la mediana de edad fue de 65 años. La distribución etiológica de la cirrosis para alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), criptogénica, infección por virus de la hepatitis B y C fue de 30,6%, 21,4%, 19,1%, 12,2% y 7,7%, respectivamente. El 49,3% tenían clasificación Child-Pugh A, el 37% B y el 13,7% C, al momento del diagnóstico. La clasificación del estadio BCLC se distribuyó así: 0=4 (1,8%), A=94 (42,9%), B=26 (11,9%), C=39 (17,8%) y D=56 (25,6%). La supervivencia, de acuerdo con la clasificación BCLC, fue para BCLC 0=60 meses, A=84,6 meses, B=28,7 meses, C=10,7 meses y para BCLC D=7 meses. **Conclusión.** A pesar de encontrarse una mejor supervivencia en esta serie, en comparación con la hallada en otra serie realizada en nuestro centro en 2009, y similar a lo reportado en el mundo, el diagnóstico tardío continúa siendo la principal causa de mortalidad en los pacientes con CHC.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular, cirrosis hepática, supervivencia, tratamiento, trasplante hepático.

Abstract: Introduction. Hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with liver cirrhosis is a frequent indication for liver transplantation and a cause of death if not diagnosed promptly. The aim of this study was to describe the demographics, and clinical and laboratory characteristics of patients with HCC in a cirrhotic liver, as well as the stage at the time of diagnosis,

type of treatment offered, and survival, according to BCLC classification. **Methodology.** Retrospective observational cohort study, which included patients treated at a center in Colombia between January 1 2012 and December 31 2018, aged ≥ 18 years, with hepatocarcinoma. Information was collected from medical records. Collected data was analyzed using SPSS 23.0. **Results.** We included 219 patients with HCC and underlying liver cirrhosis. Males were 58.9% and median age was 65 years. Etiological distribution of cirrhosis for alcohol, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), cryptogenic, and hepatitis B and C viral infection was 30.6%, 21.4%, 19.1%, 12.2% and 7.7%, respectively. At diagnosis, 49.3% had Child-Pugh A score, 37% B and 13.7% C. BCLC classification was distributed as follows: 0=4 (1.8%), A=94 (42.9%), B=26 (11.9%), C=39 (17.8%) and D=56 (25.6%). Survival, according to BCLC classification, was for BCLC 0=60 months, A=84.6 months, B=28.7 months, C=10.7 months and for BCLC D=7 months. **Conclusion.** Despite finding better survival in this series, compared to that found in another series from our center in 2009, and similar to that reported worldwide, a delayed diagnosis continues to be the main cause of mortality in patients with HCC.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, survival, therapeutics, liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado o carcinoma hepatocelular (CHC) es actualmente el sexto cáncer más común y la cuarta causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo [1]. El 80% a 85% de los pacientes con CHC tiene cirrosis hepática de base, y en estos pacientes es una indicación frecuente el trasplante de hígado, y una causa de muerte por diagnóstico tardío [2].

La estadificación del CHC por medio de la clasificación BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) del Hospital Clínico de Barcelona fue descrita por primera vez en 1999 [3]. Con varias modificaciones en estas dos décadas, se mantiene como la clasificación más recomendada y validada en el mundo (figura 1) [2,4-9]. El BCLC clasifica los pacientes en 5 estadios. Los estadios 0 y A son estadios tempranos, con opción de acceder a terapias curativas, como la resección quirúrgica, el trasplante de hígado o la ablación tumoral por radiofrecuencia [6,7]. El estadio B o intermedio es un hepatocarcinoma multifocal, cuyo tratamiento recomendado es la quimioembolización transarterial (TACE) [2]. De acuerdo con estudios recientes, pacientes seleccionados del estadio B o intermedio podrían ir a resección quirúrgica en algunos casos, y en otros, podrían regresar a un estadio previo, mediante terapias locorregionales e ir a trasplante de hígado, con el concepto de *down-staging* [10-12]. El estadio C corresponde al hepatocarcinoma avanzado, que incluye pacientes con enfermedad extrahepática y compromiso vascular tumoral, y son susceptibles de tratamiento con terapias sistémicas, cuya primera línea actual es sorafenib o lenvatinib, con igual tasa de supervivencia [13,14]. Varias alternativas con inmunoterapia están terminando estudios de fase III, y se convertirán en el estándar de cuidado en los próximos años [15,16]. Finalmente, los pacientes en estadio D son tratados con medidas paliativas óptimas, y tienen una supervivencia cercana a los 3 meses [3].

En Colombia no existen datos epidemiológicos consistentes, ni estudios de prevalencia, y tampoco datos de la mediana de supervivencia del hepatocarcinoma. Hay reportes de grupos de trasplante de hígado que se limitan a pacientes que accedieron a trasplante [17], y no reflejan la historia natural de la enfermedad en todos los estadios descritos. El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas, clínicas y

de laboratorio de pacientes con CHC sobre hígado cirrótico, así como el estadio al momento del diagnóstico, el manejo ofrecido y la supervivencia en función del estadio, según la clasificación BCLC.

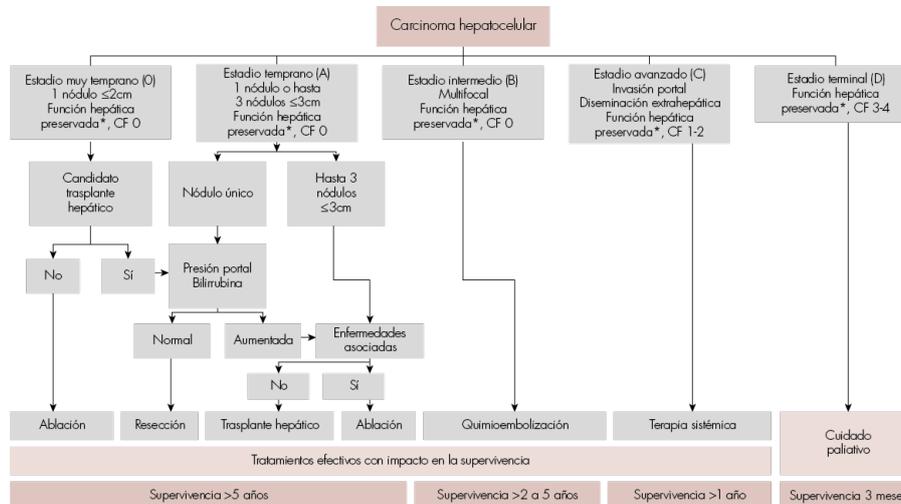


FIGURA 1.

Clasificación BCLC [2]. Clase funcional (CF) 0: sin síntomas; 1: con síntomas leves, capaz de hacer actividad ligera; 2: capaz de autocuidado, pero no de trabajar; 3: capacidad limitada de autocuidado, en cama o sentado >50% del tiempo; 4: dependiente, postrado.

*Incluye un grupo de pacientes con diferentes grados de reserva funcional que deben ser cuidadosamente evaluados. En la mayoría de opciones de tratamiento se requiere una enfermedad hepática compensada (Child-Pugh A sin ascitis), para obtener resultados óptimos.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio y muestra

Estudio observacional de cohorte retrospectiva. Se realizó un muestreo basado en el diagnóstico de CHC (código C229), según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10), en los registros de historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) en Medellín, Colombia, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018, en los servicios de hospitalización y consulta externa. No se estimó un tamaño de muestra debido a que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de CHC, mayores de 18 años, atendidos durante el período del estudio.

Población

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de CHC, que cumplieran criterios diagnósticos por imágenes o biopsia, aplicando las recomendaciones de diagnóstico de las guías de la AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) y la EASL (*European Association for the Study of the Liver*) para hepatocarcinoma [6,7]. Se excluyeron los pacientes con CHC sobre hígado no cirrótico, ya que la historia natural y tratamiento son diferentes. Asimismo, se excluyeron pacientes con ausencia de datos clínicos, bioquímicos y de imágenes, o con seguimiento inadecuado, lo cual no permitiría establecer una mediana de supervivencia, según el manejo ofrecido.

Variables

Se realizó una revisión de los registros electrónicos de las historias clínicas del hospital, y se recolectaron los datos desde el diagnóstico de CHC hasta el último seguimiento clínico, mediante un instrumento de recolección previamente diseñado. Se recolectaron variables sociodemográficas (edad en el momento del diagnóstico, sexo, raza), presencia de comorbilidades, incluyendo cirrosis, etiología de las cirrosis, variables clínicas y de laboratorio, Child-Pugh, MELD (del inglés, *Model for End-Stage Liver Disease*), la clasificación BCLC al momento del diagnóstico y el tratamiento ofrecido.

Aspectos éticos

El estudio se mantuvo dentro de los parámetros de la Declaración de Helsinki de 2013 para estudios con seres humanos, y de acuerdo con la reglamentación sobre la investigación clínica en Colombia (resolución 008430 de 1993). Además, fue aprobado por el comité de ética del HPTU. Por último, el manuscrito final se adhirió a las recomendaciones *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), para el reporte de los estudios observacionales [18].

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 23.0 (SPSS Inc.). Las variables categóricas se presentan en frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas como media aritmética o mediana y el rango intercuartílico (RIC) con una distribución asimétrica, según la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para el análisis de supervivencia, se compararon las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con la prueba de Log-Rank.

RESULTADOS

Aspectos demográficos y clínicos

De un total de 248 pacientes con CHC, se incluyeron 219 pacientes con cirrosis hepática de base, el 58,9% de sexo masculino y la mediana de edad de 65 años. La etiología más frecuente de la cirrosis fue alcohol, seguida por NASH (del inglés, *Non-Alcoholic Steatohepatitis*), criptogénica, virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). La diabetes mellitus tipo 2 fue la comorbilidad más prevalente, estando presente en el 36,7% de los pacientes. Se encontró ascitis en 86 pacientes (39,3%) y várices esofágicas en 138 (63%) (**tabla 1**).

TABLA 1.
Características demográficas y clínicas de los pacientes (n=219).

Edad [mediana (RIC)]	65 (59-73)
Sexo masculino (%)	129 (58,9)
IMC [mediana (RIC)]	26,3 (23,6-29,7)
Diabetes mellitus tipo 2 [n (%)]	91 (36,7)
Etiología de la cirrosis [n (%)]	
Alcohol	67 (30,6)
NASH	47 (21,4)
Criptogénica	42 (19,1)
VHB	26 (12,2)
VHC	17 (7,7)
HAI	16 (7,7)
Datos de laboratorio [mediana (RIC)]	
Albúmina (g/dL)	3,3 (2,9-3,8)
Bilirrubina (mg/dL)	1,3 (0,8-2,4)
INR	1,1 (1,0-1,3)
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,7-1)
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	19 (5-258,9)
Alfa-fetoproteína >400 ng/mL (%)	43 (17,3)
Child-Pugh [n (%)]	
A	108 (49,3)
B	81 (37)
C	30 (13,7)
MELD [mediana (RIC)]	10 (7,9-13)
Ascitis [n (%)]	86 (39,3)
Encefalopatía [n (%)]	43 (19,6)
Várices esofágicas [n (%)]	138 (63)

RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; NASH: del inglés, Non-Alcoholic Steatohepatitis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; HAI: hepatitis autoinmune; AFP: alfa-fetoproteína; MELD: del inglés, Model for End-Stage Liver Disease.

Hallazgos de laboratorio

Al momento del diagnóstico, 108 (49,3%) pacientes tenían una clasificación Child-Pugh A, 81 (37%) Child-Pugh B y 30 (13,7%) Child-Pugh C. Es decir, el 50,7% de la cohorte tenía una clasificación Child-Pugh B o

C. La mediana de la alfa-fetoproteína (AFP) fue 19 ng/mL y una AFP >400 ng/mL se encontró en el 17,3% de los casos. La mediana para el índice MELD fue de 10.

Tratamiento ofrecido y evolución

Con respecto a las características tumorales, el 50,2% de los pacientes tenía un solo tumor y el 49,8% restante tenía 2 lesiones o más. Al momento del diagnóstico, se encontraron con diagnóstico temprano, es decir BCLC 0 o A, el 44,7%, y el 55,3% en estadios BCLC B, C o D. La diseminación vascular macroscópica estuvo presente en 55 (22,2%) pacientes y la diseminación extrahepática en 28 (11,3%), siendo los ganglios el sitio más frecuente de diseminación. Las características tumorales y el estadio al momento del diagnóstico se describen en la **tabla 2**.

Los tratamientos curativos, como resección quirúrgica, trasplante hepático o ablación por radiofrecuencia del tumor, se ofrecieron solo a 74 (33,8%) pacientes, ya que estos están condicionados por la edad, función hepática y presencia de hipertensión portal clínicamente significativa. El 66,2% accedió a tratamiento no curativo con TACE, sorafenib o cuidado paliativo (**tabla 3**). La supervivencia para los pacientes clasificados con BCLC 0 fue de 60 meses, con todos los pacientes vivos al finalizar la recolección de datos, para BCLC A fue de 84,6 meses, BCLC B 28,7 meses, BCLC C 10,7 meses y para BCLC D 7 meses. La supervivencia acumulada para todos los pacientes en función de la clasificación BCLC durante el seguimiento, se muestra en la **figura 2**. En los pacientes con cirrosis hepática, el 50,2% no tenía pruebas de tamización para CHC, y en los que tenían tamización, esta indujo al diagnóstico en el 70% de los casos.

TABLA 2.
Características tumorales y estadio (n=219).

Número de nódulos [n (%)]	
1	110 (50,2)
2	36 (16,4)
3	22 (10)
≥4	51 (23,4)
Volumen tumoral total, cm [mediana (RIC)]	
	5 (3-8,7)
BCLC en pacientes cirróticos con CHC [n (%)]	
0	4 (1,8)
A	94 (42,9)
B	26 (11,9)
C	39 (17,8)
D	56 (25,6)
ECOG al diagnóstico [n (%)]	
0-1	207 (83,5)
≥2	41 (16,5)
Invasión vascular macroscópica [n (%)]	
	55 (22,2)
Diseminación extrahepática [n (%)]	
Ganglios linfáticos	17 (60,7)
Otros*	11 (39,3)

* Pulmón, hueso.

RIC: rango intercuartílico; BCLC: clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer;
ECOG: escala del estado funcional (del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group).

TABLA 3.
Manejo inicial ofrecido a pacientes con cirrosis y CHC (n=219).

Tratamientos curativos [n (%)]	
Resección	16 (7,3)
Ablación con radiofrecuencia	17 (7,8)
Trasplante de hígado	41 (18,7)
Tratamientos no curativos [n (%)]	
TACE	44 (20,1)
Sorafenib	32 (14,6)
Sintomático paliativo	69 (31,5)

TACE: quimioembolización transarterial.

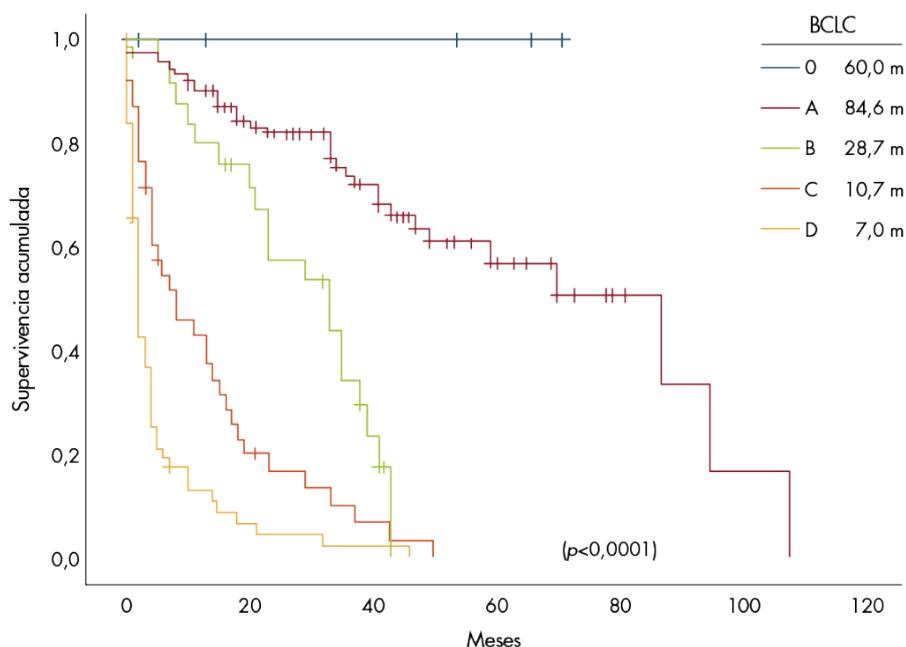


FIGURA 2.
Supervivencia acumulada de los pacientes de acuerdo con el estadio BCLC.

DISCUSIÓN

Después de revisar bases de datos, esta es la cohorte retrospectiva de hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico más grande reportada hasta el momento en Colombia. Muestra las características epidemiológicas, clínicas, el tratamiento y el pronóstico de pacientes con hepatocarcinoma en un centro de referencia que se adhiere a las guías del BCLC desde hace más de 10 años. La mediana de la edad de inicio para CHC encontrada en nuestra serie fue de 65 años. A nivel mundial, la edad de inicio varía dependiendo de la región, siendo de 60 años para Estados Unidos y Europa [19]. El estudio BRIDGE, con 18.031 pacientes de 14 países, encontró una mediana de 69 años en Japón, 62 años en Estados Unidos y Europa, y 52 años en China, posiblemente por su relación etiológica con la infección crónica por VHB [20].

El cambio etiológico para el CHC documentado en países desarrollados [21,22] y reportado en otros estudios en Latinoamérica [23,24], también se observa en nuestra serie, con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) como segunda causa de cirrosis en 21,4% de los pacientes, reafirmando este hallazgo la etiología por NASH como factor de riesgo emergente también en nuestros países, al igual que en los países desarrollados [23-25]. De manera similar, este resultado se relaciona con la diabetes mellitus tipo 2, como comorbilidad más importante, hallada en el 36,7% de los pacientes, con una mediana de índice de masa corporal de 26,3 kg/m² (RIC 23,6-29,7), a pesar de ser pacientes con cirrosis y cáncer de hígado. Este cambio etiológico explica además la alta proporción de mujeres con CHC (41,1%), similar a lo reportado en una cohorte mexicana con 37,8%, y con una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 de 41,9% [24].

El objetivo de la vigilancia en CHC es reducir la mortalidad asociada, con más pacientes teniendo acceso a terapias curativas [25]. En el año 2009, nuestro centro reportó 35 pacientes con CHC, de los cuales el 77% recibió terapias no curativas [26]; en esta cohorte, un porcentaje un poco menor (66,2%), accedió a terapias no curativas. Además, en 2009, el 54% fue directamente a manejo sintomático paliativo, y en esta serie se redujo esa proporción a 31,5%, lo que se traduce en un mejor pronóstico para nuestros pacientes.

De los pacientes que fueron diagnosticados cuando ingresaron a nuestro servicio por primera vez, se destaca que solo la mitad (50,2%) de ellos tenían algún tipo de tamización para CHC, a pesar de tener un

diagnóstico conocido de cirrosis. Resaltando la oportunidad de seguir desplazando el diagnóstico de nuestros pacientes hacia estadios más tempranos, donde puedan recibir terapias curativas, y por tanto tener una mejor supervivencia.

La función hepática de los pacientes y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa condiciona el tratamiento ofrecido a los pacientes, ya que la resección quirúrgica, las terapias locorregionales y las terapias sistémicas, exigen un paciente con función hepática preservada y un buen estado funcional, para poder ofrecerlas [2]. En nuestra serie, el 50,7% de los pacientes tenían índice Child-Pugh B o C, y el 39,3% tenían ascitis, lo que puede limitar el tratamiento ofrecido, independientemente del estadio BCLC al diagnóstico. Esto explica por qué no todos los pacientes diagnosticados con BCLC 0 o BCLC A recibieron terapias curativas, ratificando la importancia de tener presente la cirrosis hepática subyacente en los pacientes con CHC.

La supervivencia para los pacientes con estadios BCLC B, C y D fue de 28,7 meses, 10,7 meses y 7 meses, respectivamente, mejores que las reportadas en 2019 de una cohorte retrospectiva multicéntrica de Argentina, donde se hallaron medianas de 15 meses (RIC 5-26) para estadio B, de 5 meses (RIC 2-13) para estadio C, y de 3 meses (RIC 1-13) para estadio D [27]. Sin embargo, este mismo grupo había reportado adherencias de solo 50% a 63% en los 14 hospitales regionales incluidos, encontrando que la adherencia al algoritmo de tratamiento del BCLC tenía un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con CHC [28]. Aunque el presente estudio tiene la limitación de ser una cohorte retrospectiva realizada en un solo hospital, es un centro de referencia con acceso a todos los estándares de cuidado requeridos para un paciente con CHC, con enfoque multidisciplinario para el manejo de los pacientes, y que se adhiere al máximo a las recomendaciones del BCLC desde hace más de 10 años.

El impacto de una mejor supervivencia encontrada en esta serie, comparada con la hallada en la otra serie realizada en nuestro centro en 2009 [26], en la cual el diagnóstico tardío tuvo como consecuencia una alta mortalidad, refuerza la recomendación de un diagnóstico oportuno y del trabajo multidisciplinario en centros de referencia para pacientes con una patología que es de alta complejidad y que requiere la intervención de diferentes especialidades y experticias en el manejo. A pesar de nuestros hallazgos, el diagnóstico tardío continúa siendo la principal causa de mortalidad. En Colombia estamos en mora de tener un registro colaborativo prospectivo y multicéntrico de cáncer de hígado, que nos permita conocer la real prevalencia y el pronóstico, y comparar los estándares de cuidado e indicadores de los centros de referencia para CHC, con lo reportado a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>.
4. Díaz LA, Barrera F. Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Latinoam* 2015;26:63-68.
5. Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian J Gastroenterol* 2018;37:481-491. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0915-0>.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.

7. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
8. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-716. <https://doi.org/10.1002/hep.20636>.
9. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Su CW, Huang YH, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol* 2016;64:601-608. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.029>.
10. Yao FY, Fidelman N. Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand with tumor down-staging? *Hepatology* 2016;63:1014-1025. <https://doi.org/10.1002/hep.28139>.
11. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-1977. <https://doi.org/10.1002/hep.27752>.
12. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: Influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time. *Hepatology* 2020;71:943-954. <https://doi.org/10.1002/hep.30879>.
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
14. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
15. Kudo M. Immuno-oncology therapy for hepatocellular carcinoma: Current status and ongoing trials. *Liver Cancer* 2019;8:221-238. <https://doi.org/10.1159/000501501>.
16. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
17. Hoyos S, Escobar J, Cardona D, Guzmán C, Mena Á, Osorio G, et al. Factors associated with recurrence and survival in liver transplant patients with HCC: a single center retrospective study. *Ann Hepatol* 2015;14:58-63. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30801-4](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30801-4).
18. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007;147:W163-194. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010-w1>.
19. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:589-604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>.
20. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015;35:2155-2166. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>.
21. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017;152:1090-1099. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.003>.
22. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827-838. <https://doi.org/10.1002/hep.28368>.
23. Piñero F, Pages J, Marciano S, Fernández N, Silva J, Anders M, et al. Fatty liver disease, an emerging etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina. *World J Hepatol* 2018;10:41-50. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i1.41>.

24. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, López-Cossio JA, Kuljacha-Gastelum AL. Characterization of hepatocellular carcinoma in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (English edition)* 2018;83:223-227. <https://doi.org/10.1016/j.rgmxe.2017.06.005>.
25. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for hepatocellular carcinoma: Current best practice and future direction. *Gastroenterology* 2019;157:54-64. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.049>.
26. Santa C, Ortiz MM, Hoyos S, Guzmán C, Mena A, Zuleta JJ, et al. Pronóstico de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) en un hospital de máximo nivel de atención. *Rev Colomb Gastroenterol* 2009;24:128-133.
27. Piñero F, Marciano S, Fernández N, Silva J, Anders M, Zerega A, et al. Intermediate-advanced hepatocellular carcinoma in Argentina: Treatment and survival analysis. *World J Gastroenterol* 2019;25:3607-3618. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i27.3607>.
28. Piñero F, Marciano S, Fernández N, Silva J, Zambelo Y, Cobos M, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer therapeutic algorithm for hepatocellular carcinoma in the daily practice: a multicenter cohort study from Argentina. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:376-383. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001049>.