



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización del carcinoma hepatocelular en México



L.E. Cisneros-Garza^a, M.S. González-Huezo^{b,*}, J.A. López-Cossio^b
y A.L. Kuljacha-Gastelum^a

^a Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Unidad Médica de Alta Especialidad n.º 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

^b Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Issemym, Metepec, Estado de México, México

Recibido el 30 de enero de 2017; aceptado el 29 de junio de 2017

Disponible en Internet el 22 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
hepatocelular;
Epidemiología;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Pronóstico;
Supervivencia

Resumen

Introducción y objetivos: En México, las complicaciones de la cirrosis son la tercera causa de muerte en adultos de sexo masculino. En años recientes el carcinoma hepatocelular ha demostrado incremento en su incidencia global. El objetivo de este estudio fue determinar las características del carcinoma hepatocelular en dos hospitales mexicanos de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal y retrospectivo, de enero de 2008 a abril de 2014; se describen las características clínicas y epidemiológicas, así como el diagnóstico y tratamiento, de 148 pacientes con carcinoma hepatocelular.

Resultados: El carcinoma hepatocelular se presentó predominantemente en el sexo masculino y en la sexta década de la vida, asociado a enfermedad hepática en el 87% de los casos; la etiología más frecuente fue la cirrosis secundaria a alcohol, el virus de la hepatitis c y la esteatohepatitis no alcohólica. Al diagnóstico, el 60% estaban en Child-Pugh A, el 75.5% presentaron tumor único, y el 27.7% tuvieron la alfafetoproteína normal. El 39.9% de los pacientes con enfermedad hepática conocida se encontraban bajo un programa de vigilancia. El 64.3% de pacientes tuvieron tumores más grandes de 5 cm al momento del diagnóstico, y las lesiones bien diferenciadas fueron las detectadas con mayor frecuencia. Más del 70% de los pacientes se diagnosticaron en una etapa no curativa. Al llegar al punto de corte en el 2014, el 77.7% de los pacientes ya habían fallecido. El tratamiento se determinó de acuerdo con la disponibilidad de cada centro y las guías internacionales se siguieron en el 45.3% de los casos, impactando en la supervivencia.

Conclusiones: Se requiere mejorar el escrutinio para detectar la enfermedad en etapas tempranas; sin embargo, se debe adaptar el tratamiento dependiendo de la experiencia en cada centro.

© 2018 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/>).

* Autor para correspondencia. Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Issemym, Av. Baja Velocidad 284, Col. San Jerónimo Chicahualco, Metepec, Edo. Mex., México. Teléfono: +01 722 2756300 ext. 2129.

Correo electrónico: saraigh69@yahoo.com (M.S. González-Huezo).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Epidemiology;
Diagnosis;
Treatment;
Prognosis;
Survival

Characterization of hepatocellular carcinoma in Mexico**Abstract**

Introduction and aims: In Mexico, complications of cirrhosis are the third leading cause of death in adult males. In recent decades, the incidence of hepatocellular carcinoma has increased worldwide. The aim of this study was to determine the characteristics of patients with hepatocellular carcinoma at two Mexican tertiary care hospitals.

Material and methods: An observational, cross-sectional, retrospective study was conducted between January 2008 and April 2014. We described the clinical features, epidemiologic characteristics, diagnosis, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma.

Results: One hundred and forty-eight patients were included. There was a predominance in males and disease manifestation in the sixth decade of life. Liver disease was associated in 87% of subjects and was mainly attributed to alcohol abuse, hepatitis C infection, and nonalcoholic steatohepatitis. Sixty percent (60%) of cases were classified as Child-Pugh stage A cirrhosis, 75.5% harbored a single tumor at diagnosis, 27.7% had normal alpha-fetoprotein values, and only 39.2% of patients with known liver disease were under a surveillance program. Tumors were larger than 5 cm at diagnosis in 64.3% of patients, and well-differentiated lesions were most frequently detected. Over 70% of patients were diagnosed at a non-curative stage. By the 2014 study cutoff point, 77.7% of patients had died. Treatment was determined by the means available at each center and followed the therapeutic recommendations in international guidelines in 45.3% of cases, clearly impacting survival.

Conclusions: Better surveillance methods are required to diagnose the disease at its early stages, but treatment still requires individual adaptation to each center's available resources. © 2018 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 y objetivo

En décadas recientes, la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) ha incrementado progresivamente a nivel mundial y el factor de riesgo principal para su desarrollo es la presencia de cirrosis subyacente. Entre las patologías principales que causan cirrosis están la infección viral por hepatitis B y/o C y el alcoholismo, y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se considera ahora como una emergente e importante etiología de cirrosis y CHC¹⁻³. Se han empleado varios algoritmos para la vigilancia y el tratamiento de cada enfermedad, y todos son respaldados plenamente por varias asociaciones internacionales^{4,5}. En México, la actual información epidemiológica sobre el CHC y su relación con la enfermedad hepática subyacente es insuficiente, así como la falta de información sobre las características de tumores al momento del diagnóstico, del manejo, y de la supervivencia. El objetivo de este estudio fue caracterizar una cohorte de 148 pacientes a quienes se diagnosticó CHC en dos hospitales mexicanos de tercer nivel.

Materiales y métodos

Se incluyeron en el estudio a los pacientes a quienes se diagnosticó CHC entre enero de 2008 y abril de 2014 en los siguientes dos hospitales mexicanos de tercer nivel: la *Unidad Médica de Alta Especialidad n.º 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León (UMAE 25)* (norte de México) y el *Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM)*, Toluca, Estado de México (centro de México). El protocolo de estudio fue aprobado por

el Comité de Investigación y Ética de la UMAE 25 IMSS y por el Comité de Ética del ISSEMyM.

La información epidemiológica documentada incluyó: la etiología de la enfermedad hepática subyacente, el estadio de la enfermedad hepática al momento del diagnóstico, y el estadio del CHC de acuerdo con el sistema de estadificación del *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*. Se siguió a los pacientes desde enero de 2008 hasta abril de 2014, el punto de corte del estudio. La vigilancia consistió en imágenes por ultrasonido del hígado obtenidas cada 6-12 meses. Se midieron los niveles de la alfafetoproteína (AFP) al momento del diagnóstico y se registró la supervivencia de cada grupo. El estudio fue observacional, transversal, y retrospectivo.

El análisis estadístico fue llevado a cabo empleando medidas de tendencia central a través de la media, mediana, desviación estándar, y porcentaje.

Resultados

Información general. Se incluyeron a 148 pacientes: 98 (66.2%) eran hombres y 50 (33.8%) eran mujeres. La edad promedio fue de 63.9 años (DE: ± 11.77 ; rango de 52-76 años). Noventa y siete pacientes (65.5%) eran del norte de México y 51 (34.5%) eran del centro de México. Las comorbilidades mayores incluyeron la diabetes mellitus tipo 2 en 62 (41.9%) casos e hipertensión en 24 pacientes (16.2%).

Enfermedad hepática. Fue posible documentar la enfermedad hepática crónica subyacente en 130 (87.8%) pacientes, y se muestran las etiologías en la [tabla 1](#), en orden descendiente de frecuencia. Como era de esperarse, el alcoholismo y la infección crónica del virus de la hepatitis

Tabla 1 Información clínica y epidemiológica en pacientes mexicanos con CHC

	n = 148	%
M/F	98/50	62.2/33.8
Edad promedio (años)	66.9 ± 11.77	
Región norte/central	97/51	65.5/34.5
Etiología		
Alcohol	38	29.2
VHC	33	25.4
No identificado	20	30.4
EHNA	17	13
VHB	8	6.1
Autoinmunidad	6	4.6
VHC + alcohol	4	3
Hemocromatosis	3	2.3
VHB + VHC	1	0.7
<i>EH subyacente</i>	130/148	87.8
<i>Diabetes mellitus</i>	62	41.9
<i>Hipertensión</i>	24	16.2
Tamaño de tumor		
< 5 cm	56	39
> 5 cm	92	64.3
AFP		
< 100	74	54
> 100	63	46

AFP: alfafetoproteína; CHC: carcinoma hepatocelular; EH: enfermedad hepática; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

C (VHC) fueron las causas más frecuentes de enfermedad hepática. La categoría de «no identificado» se aplicó a los casos sin historial significativo de alcoholismo, marcadores negativos para la hepatitis viral, y sin estudios confirmando otros posibles factores etiológicos. La tercera causa identificada fue la EHNA. Cincuenta y uno (39.2%) de los 130 pacientes con enfermedad hepática subyacente fueron observados por medio de un programa de vigilancia y diagnosticados bajo esa estrategia. Los pacientes restantes fueron diagnosticados a partir de síntomas reportados y/o hallazgos clínicos asociados al tumor. Algunos de esos pacientes presentaron diagnósticos simultáneos de enfermedad hepática y CHC.

Al momento del diagnóstico, 89 (60.1%) fueron clasificados con enfermedad de estadio A según la clasificación Child-Pugh, 46 (31.1%) con estadio B, 12 (8.1%) con estadio C, y un caso no se clasificó (tabla 2).

Características de tumor. Al momento del diagnóstico, 108 (75.5%) casos presentaban un único tumor localizado,

Tabla 2 Estadificación al momento del diagnóstico

Child-Pugh	ECOG	BCLC
A: 60.1% (n = 89)	0: 51.4% (n = 76)	A: 27.7% (n = 41)
B: 31.1% (n = 46)	1: 22.3% (n = 33)	B: 18.9% (n = 28)
C: 8.1% (n = 12)	2: 15.5% (n = 23)	C: 35.1% (n = 51)
	3 y 4: 8.8% (n = 13)	D: 17.6% (n = 26)

BCLC: clasificación *Barcelona Clinic Liver Cancer*; ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este.

mientras que 39 (27.2%) pacientes albergaban lesiones múltiples o difusas. Al establecer el diagnóstico, los tumores en 56 (39%) pacientes eran menores de 5 cm, y mayores de 5 cm en 92 (64.3%) casos (*n = 147, un valor faltante).

La AFP se determinó en 145 (97%) pacientes, con un nivel promedio de 8,271.5 ng/ml (rango de 0.83 a 431,880 ng/ml). El valor de la AFP al momento del diagnóstico fue normal en 41 (27.7%) pacientes y mayor de 20 ng/ml en el 70.3% (n = 104).

Se realizó una biopsia hepática en la mayoría de los pacientes para establecer un banco de tejidos para la investigación futura. A 94 pacientes se les practicó la biopsia hepática, y se estableció el grado de diferenciación histopatológica en 47 casos: el tumor era bien diferenciado en 25 (16.9%) casos, moderadamente diferenciado en 18 (12.2%) y pobremente diferenciado en 4 (2.7%) pacientes. No se documentó siembra tumoral en las biopsias. Tres pacientes presentaron CHC fibrolamelar con los siguientes rasgos clínicos destacados: a) un hombre de 46 años con cirrosis secundaria a la infección por hepatitis B y un tumor difuso que progresó y no fue tratado, debido a su estado avanzado; b) un hombre de 23 años sin enfermedad hepática concomitante y un tumor de 15 cm que se extirpó quirúrgicamente, y c) una mujer de 23 años sin enfermedad hepática concomitante y un tumor de 6.8 cm que se extirpó quirúrgicamente.

Treinta y cinco pacientes con enfermedad hepática subyacente, de los 51 bajo vigilancia (35/51) (68%), presentaban lesiones menores de 5 cm de diámetro, mientras que 70 de todos los pacientes que no estaban bajo vigilancia (70/97) (72.1%) presentaban lesiones mayores de 5 cm. El diámetro promedio de los tumores diagnosticados en el monitoreo fue de 4.5 cm, mientras que el de los demás fue de 8.8 cm. La estadificación BCLC al momento del diagnóstico fue la siguiente, A: 41 (27.7%) casos; B: 28 (18.9%) casos; C: 51 (35.1%) casos; y D: 26 (17.6%) casos. El estatus de desempeño se determinó según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) y se distribuyó de la siguiente manera, 0: 76 (51.4%); 1: 33 (22.3%); 2: 23 (15.5%); 3: 10 (6.8%); y 4: 3 (2%) (tabla 2). De acuerdo con la estadificación BCLC, un total de 48 pacientes bajo vigilancia se encontraban en los siguientes estadios, A: 20; B: 15; C: 8; y D: 5. Un total de 95 pacientes que no estaban bajo observación se clasificaron en los estadios A: 20; B: 12; C: 42; y D: 21 (la clasificación de la BCLC/vigilancia no estuvo disponible en 5 pacientes).

Se realizó tratamiento quirúrgico en 22 pacientes e incluyó 19 resecciones y 3 trasplantes de hígado. Se llevó a cabo tratamiento locorregional en 30 casos, con 14 ablaciones por radiofrecuencia (ARF), 10 quimioembolizaciones transarteriales (TACE), manejo combinado con ARF/TACE en 3 casos, y 3 crioablaciones. Sesenta y cuatro pacientes recibieron terapia sistémica: 55 casos fueron tratados con sorafenib y 9 pacientes recibieron otras quimioterapias sistémicas. De acuerdo con la clasificación BCLC, 77 (45.3%) pacientes recibieron el tratamiento recomendado, mientras que el 54.7% recibieron una opción de tratamiento diferente. La tabla 3 muestra el protocolo de tratamiento administrado de acuerdo con el estadio BCLC.

Los pacientes cuya enfermedad evolucionó, independientemente de su estado inicial, pudieron recibir más de una modalidad de tratamiento después de la reestadificación, si los tratamientos se encontraban disponibles. Al punto de

Tabla 3 Tipos de tratamiento y supervivencia

BCLC	Tipo de tratamiento	Supervivencia
A (n = 41)	TH (3), RQ (23), ARF (6) sorafenib (9)	16.5 meses
B (n = 28)	RQ (2), TACE (3), ARF (7), sorafenib (16)	13.4 meses
C (n = 51)	RQ (2), ARF (1), sorafenib (26), QT sistémica (6), tratamiento combinado (2), QT (5), ninguno (9)	8.9 meses
D (n = 26)	Ninguno	4.5 meses

ARF: ablación por radiofrecuencia; BCLC: clasificación *Barcelona Clinic Liver Cancer*; QT: quimioterapia; RQ: resección quirúrgica; TACE: quimioembolización transarterial; TH: trasplante de hígado.

corte en abril de 2014, 115 (77.7%) pacientes habían muerto y 33 (22.3%) seguían vivos. Las causas de muerte en orden descendente de frecuencia fueron: evolución de la enfermedad en 68 (45.9%) casos, sepsis en 6 (4.1%), y hemoperitoneo en 2 (1.4%) casos. Veintiocho (18.9%) pacientes se perdieron para el seguimiento. El 70% de los pacientes con enfermedad en estadio A según la clasificación Child-Pugh, el 84% de los pacientes en estadio B, y el 100% de los pacientes en estadio C murieron.

La mortalidad, de acuerdo con la estadificación BCLC, fue A: 25/41 (60.9%); B: 17/28 (60.7%); C: 47/51 (92.1%); y D: 26/26 (100%). El análisis de la diferenciación histológica del tumor y las tasas de mortalidad asociadas fueron: 64% (16/25) de los pacientes en el grupo bien diferenciado, 94.4% (17/18) en el grupo moderadamente diferenciado, y 100% (4/4) en el grupo pobremente diferenciado. Al punto de corte, el promedio de supervivencia en meses de acuerdo con la estadificación BCLC e independientemente del tratamiento recibido fue A: 16.5 meses; B: 13.4 meses; C: 8.9 meses; y D: 4.5 meses (tabla 3).

Discusión y conclusiones

En la presente serie de 148 casos de CHC en México, predominó el sexo masculino, lo cual coincide con la literatura médica internacional, pero difiere del Consenso mexicano sobre CHC publicado recientemente. Aquel análisis, abarcando los años 1965 a 2013, incluyó a 372 pacientes y sugiere que existe una prevalencia similar entre ambos sexos⁶. La tendencia para la aparición del CHC alrededor de la sexta década de vida continúa, y el factor de riesgo principal para su desarrollo es la enfermedad hepática subyacente, presente en el 87% de los casos. Los factores etiológicos primarios en nuestra cohorte fueron el VHC y el alcoholismo, coincidiendo con las causas primarias de cirrosis reportadas en México⁷. Ante las nuevas tendencias epidemiológicas, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha identificado como una tercera causa. De hecho, su prevalencia es sorprendente y coexiste frecuentemente con la diabetes mellitus y la hipertensión, a tasas similares a aquellas descritas en adultos en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012⁸.

El 25% de tumores en el presente análisis se detectaron inicialmente como lesiones múltiples o difusas y los niveles de AFP fueron normales en el 27.7% de casos al momento del diagnóstico, tal y como lo describieron Arrieta et al.⁹. En nuestro estudio, 44 pacientes cumplieron los criterios de Milán al ser diagnosticados, pero solo 3 pacientes tuvieron trasplante, todos en Monterrey, México. Los

pacientes restantes no recibieron trasplante ya que el procedimiento no podía realizarse como lo recomienda las directrices de ambos hospitales, debido a la falta de recursos.

La tasa de mortalidad mayor en nuestros pacientes, a pesar de la anterior estadificación BCLC, y en comparación con otras series de casos, podría ser un reflejo de la escasa disponibilidad de modalidades de tratamiento (es decir, trasplante) en los dos hospitales involucrados, así como de causas secundarias, como úlcera péptica perforada, neumonía, sepsis, y sangrado del tracto gastrointestinal superior. Además, el punto de corte de nuestro estudio fue en el 2014, impidiendo una perspectiva completa y adecuada de la mortalidad.

El grado de diferenciación tumoral se ha descrito como un factor pronóstico independiente. Tamura et al. analizaron el impacto de la diferenciación sobre la supervivencia postrasplante en pacientes¹⁰. Nuestro análisis de población demostró que la vigilancia fomenta el diagnóstico de tumores más pequeños e incrementa su potencial de resolución. Sin embargo, la vigilancia activa se llevó a cabo únicamente en el 39.2% de los pacientes, un problema ya mencionado por varios autores. Davila et al. realizaron una revisión retrospectiva de 1,873 pacientes a quienes se diagnosticó CHC en los Estados Unidos y encontraron que se realizó un diagnóstico formal mediante vigilancia en solo el 17% de los casos¹¹. Idealmente, la detección temprana debe favorecer la terapia curativa y por tanto mejorar la supervivencia, como se ha mostrado previamente.

Existen limitaciones claras en nuestro estudio, en particular la falta de disponibilidad de los recursos recomendados al intentar seguir de manera estricta las directrices internacionales actuales. Además, el uso de las modalidades alternas en nuestros hospitales podría ciertamente prolongar el seguimiento de nuestra cohorte. Varios pacientes se presentaron con síntomas llevando a diagnósticos simultáneos de CHC y cirrosis. Esto podría ser una falla en el sistema de detección temprana de pacientes en riesgo y/o una falta de conocimiento de las recomendaciones de vigilancia para aquella población. En nuestro grupo, más del 70% de pacientes fueron diagnosticados en etapas no curativas, es decir, en estadios B, C, y D, según el BCLC.

El tratamiento proporcionado se basó en los recursos disponibles en cada hospital. Los abordajes quirúrgicos de trasplante y resección se realizaron en el hospital en el norte de México, en una cantidad limitada de pacientes. Se llevaron a cabo ARF, TACE, y la administración de sorafenib en el hospital en el centro de México.

La adherencia a las recomendaciones de tratamiento del BCLC tenía que adaptarse de acuerdo con la disponibilidad.

Esta realidad es común, como lo documentó el grupo de estudio BRIDGE¹². Incluyeron a más de 5,000 pacientes en estadio C de la clasificación BCLC (después de la aprobación de sorafenib) de 19 países en un estudio longitudinal realizado en una cohorte multirregional y reportaron que menos del 1% de la población recibió tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales. Como en nuestra cohorte, el uso de terapias alternas fue frecuente. Sorprendentemente, la supervivencia global de la cohorte BRIDGE fue de 23 meses, una clara disociación de la supervivencia esperada en pacientes con el estadio C. Sin embargo, esta estrategia no es novedad, dado que un grupo de expertos ha sugerido que los estadios intermedios y avanzados deben ser «subclasificados» para individualizar la terapia y consecuentemente mejorar la supervivencia^{13,14}. Por lo tanto, una cantidad exponencial de información y protocolos nuevos se están publicando, evaluando la terapia combinada en aquellos estadios. Incluyen la administración de sorafenib posresección¹⁵, TACE y ARF^{16,17}, TACE y sorafenib^{18,19}, y ARF más sorafenib²⁰, entre otros.

En nuestro grupo de pacientes con CHC, el sexo masculino predominó y la edad fue similar a la reportada previamente en la literatura médica internacional. La frecuencia de enfermedad hepática subyacente fue alta y las etiologías fueron similares a aquellas reportadas en estudios mexicanos previos sobre la cirrosis. El diagnóstico sigue realizándose en etapas avanzadas de la enfermedad, en las cuales la terapia curativa ya no es una opción. Nuestra disponibilidad limitada de estrategias de tratamiento, como el trasplante y la resección, claramente afectan la supervivencia. Es por esto que el uso de estrategias de tratamiento combinado, de acuerdo con su disponibilidad en cada hospital, es crucial.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo/estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias

- Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl. 3:S206–14.
- Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the population. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:S2–6.
- Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2015;19:361–79.
- Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline: Management of hepatocellular carcinoma: An Update. *Hepatology.* 2011;53:1020–2.
- European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908–43.
- González-Huezo MS, Sánchez-Ávila JF. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79:250–62.
- Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol.* 2004;3:30–3.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales [consultado 6 May 2015]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
- Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinoza D, et al. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer.* 2007;7:28.
- Tamura S, Kato T, Berho M, et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg.* 2001;136:25–30.
- Davila J, Morgan RO, Richardson PA, et al. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology.* 2010;52:132–41.
- Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. How is BCLC stage C HCC treated in the real-world practice and what outcomes are obtained? Answers from the BRIDGE database. *Liver Cancer.* 2014;5:499–509.
- Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for subclassification to facilitate treatment decisions. *Semi Liver Dis.* 2012;32:348–59.
- Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: A new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: Results from a French multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:433–40.
- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1344–54.
- Jung YK, Park JH, Suh SJ, et al. Combining transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation versus hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2014;3:134.
- Goda Y, Morimoto M, Irie K, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in high-risk location. *Liver Cancer.* 2014;3:150.
- Sacco R, Romano A, Bargellini I, et al. Concomitant versus sequential treatment with TACE and sorafenib in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol.* 2014;60 Suppl.:S403.
- Park JW, Kim YJ, Kim DY, et al. A randomized, controlled phase III trial of sorafenib with or without conventional transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2015;62 Suppl. 2:S857.
- Stefano G, Iodice V, Signoriello G, et al. Efficacy and safety of combined sequential treatment with RFA and sorafenib in patients with HCC in intermediate stage ineligible for TACE: A prospective randomized open study. *J Hepatol.* 2015;62 Suppl. 2:S852.