

Epidemiología e historia natural del cáncer de hígado

VÍCTOR AMADO TORRES, JOSÉ LUIS MONTERO ÁLVAREZ

Unidad de Gestión de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). CIBERehd

RESUMEN

El hepatocarcinoma constituye la sexta neoplasia maligna más frecuente y la tercera causa por cáncer en el mundo. La cirrosis hepática es el factor de riesgo más importante en su desarrollo y las causas más frecuentes son la hepatopatía alcohólica y la infección crónica por los virus de la hepatitis B y C, asociadas a un significativo incremento de la enfermedad hepática metabólica en las últimas décadas. La inflamación crónica y la consecuente fibrosis hepática dan lugar a un microambiente que facilita la carcinogénesis, permitiendo evadir al sistema inmune y pasar a la circulación sistémica una vez completada la transición epitelio-mesénquima. Solo un tercio de los casos son diagnosticados en fases iniciales en las que es posible un tratamiento con intención curativa, mientras que los pacientes en estadios avanzados se enfrentan a un pronóstico sombrío.

PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma. Cirrosis. Epidemiología.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública global y la segunda causa de muerte en los países desarrollados (1). Aunque las estrategias de cribado poblacional para determinados tumores, las campañas para la prevención del tabaquismo, las mejoras en las técnicas diagnósticas y los avances en tratamiento han permitido un progresivo descenso de la mortalidad por cáncer en los países occidentales durante las últimas décadas (desde 215,1 muertes

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the sixth most common malignancy and the third leading cause of cancer death worldwide. Hepatic cirrhosis is the most important risk factor for the development of hepatocellular carcinoma. Alcoholic liver disease and chronic hepatitis B and C virus infection are among its most frequent aetiologies, while the incidence of metabolic-associated fatty liver disease has significantly increased in the last decades. Chronic inflammation and subsequent fibrosis create a microenvironment which promotes carcinogenesis, allowing cancer cells to evade immune system and eventually enter systemic circulation once the epithelial-mesenchymal transition is completed. Only a third of cases are diagnosed in early stages in which a curative-intent treatment is possible, while patients suffering from advanced disease face a grim prognosis.

KEYWORDS: Hepatocellular carcinoma. Cirrhosis. Epidemiology.

por 100 000 habitantes al año en 1991, hasta 152,4 por 100 000 habitantes en 2017), la mortalidad por cáncer de hígado parece estar aumentando, con incrementos anuales de hasta el 3 % en la última década (1).

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de hígado constituye la sexta neoplasia maligna más frecuente en el mundo (4,7 %), y la ter-

cera causa de muerte por cáncer a nivel global (8,2 %), con un total de 841 000 nuevos casos y 782 000 fallecimientos al año (2). Las estadísticas tanto de incidencia como de mortalidad son de 2 a 3 veces superiores para el sexo masculino, especialmente en los países en vía de desarrollo, constituyen la segunda causa de muerte por cáncer en varones (10,2 %) (2). En Estados Unidos, se esperan 42 810 nuevos casos diagnosticados durante el año 2020, junto con 30 160 fallecimientos por esta etiología (1). La presente revisión se centrará en la epidemiología y la historia natural del hepatocarcinoma (CHC), que constituye el tumor primario hepático más frecuente. Se trata de una de las enfermedades malignas cuya incidencia se encuentra en aumento (Fig. 1).

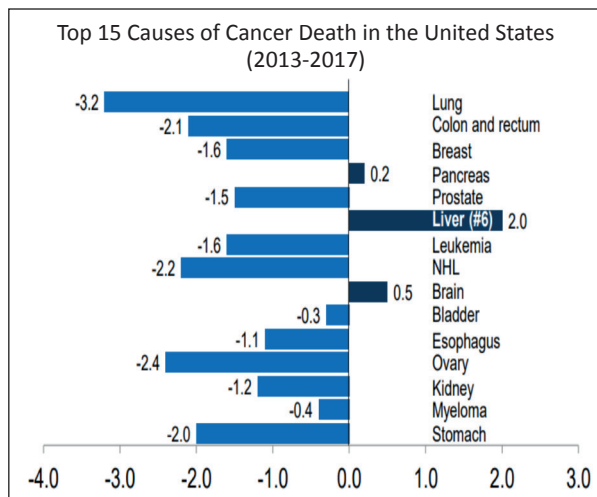


Fig. 1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (<https://seer.cancer.gov>).

La distribución mundial del CHC es muy heterogénea, con incidencias que oscilan desde 17,7 casos por 100 000 habitantes en el este de Asia, hasta 5,3 casos por 100 000 habitantes en Europa Occidental, o 6,6 casos por 100 000 habitantes en el sur de Europa y en Norteamérica, de acuerdo con la International Agency for Research on Cancer (IARC). En España se diagnosticaron 6499 nuevos casos en 2019, 4869 de ellos en varones, de acuerdo a la Red de Registros de cáncer REDECAN.org. Esta distribución está estrechamente relacionada con la diferente prevalencia de los factores de riesgo asociados al desarrollo del tumor. Además, en todas las áreas geográficas el riesgo de CHC varía dependiendo del grado de fibrosis hepática, con incidencias anuales que no superan el 1 % en los casos de hepatitis crónica sin fibrosis, pero que alcanzan el 3-7 % en los pacientes con cirrosis hepática (3).

FACTORES DE RIESGO

La cirrosis hepática es el factor de riesgo más importante para la aparición del CHC, que a su vez es la pri-

mera causa de mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática (4). Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de desarrollo de CHC persiste incluso aunque se elimine el agente etiológico, como por ejemplo controlando la inflamación hepática con el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) que permiten una respuesta viral sostenida (RVS) frente al virus de la hepatitis C (VHC) (5), o los análogos de nucleó(t)idos que inhiben la replicación del virus de la hepatitis B (VHB) (6) (Tabla I).

TABLA I
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA

Causas de cirrosis hepática	Factores de riesgo contribuyentes
Infección crónica por virus hepatotropos (VHB, VHC, VHD)	Tabaco
Alcohol	Obesidad
Esteatohepatitis metabólica	Aflatoxinas (<i>Aspergillus spp.</i>)
Colangitis biliar primaria	Diabetes mellitus
Hepatitis autoinmune	
Colangitis esclerosante primaria	
Hemocromatosis	
Enfermedad de Wilson	
Déficit de alfa-1-antitripsina	

HEPATITIS C

El VHC induce fibrosis hepática y cirrosis (3), con una incidencia anual de CHC del 1-4 % y un riesgo acumulado de hasta el 35 % a los 30 años (7). Este riesgo disminuye con la RVS al tratamiento, al igual que el riesgo de complicaciones y la mortalidad asociada al desarrollo de cirrosis, independientemente del grado de fibrosis hepática subyacente (8). Aunque la eliminación de la infección por VHC reduce el riesgo de CHC en pacientes con cirrosis establecida (9,10), la presencia de otros factores de riesgo conocidos como el síndrome metabólico o el consumo de alcohol podrían favorecer el desarrollo de CHC *de novo*, especialmente en aquellos individuos con fibrosis avanzada antes del inicio del tratamiento (5,11). Por otro lado, se ha sugerido la existencia de interacciones específicas entre el tratamiento con AAD, la inmunidad del huésped y la oncogénesis (12),

si bien la evidencia actual indica que aquellos pacientes que alcanzan la RVS presentan una reducción sustancial en la incidencia de CHC *de novo* (45,3 vs. 22,1 casos por 1000 personas/año; RR = 0,29; IC95 % 0,23-0,37) (13,14), así como con una disminución significativa de la mortalidad de causa hepática a medio y largo plazo (RR = 0,27; IC95 % 0,18-0,42; $p < 0,001$) (11,15).

HEPATITIS B

La replicación del VHB incrementa el riesgo de CHC (16), con incidencias estimadas de 0,2 por 100 personas/año en pacientes con infección crónica, 0,6 por 100 personas/año en individuos con hepatitis crónica y 3,7 por 100 personas/año en los pacientes con cirrosis (17), constituyendo este último grupo el 70-90 % de los casos de CHC (18). El riesgo aumenta en los individuos con replicación viral elevada, en aquellos casos que expresan el antígeno E del virus (19), o en presencia de determinadas mutaciones en el gen promotor del *core* (20). Los estudios realizados en Asia indican que el tratamiento antiviral puede disminuir el riesgo hasta un 30 % en los pacientes con cirrosis hepática y hasta un 80 % en individuos sin cirrosis (21,22), aunque la evidencia es limitada en los países occidentales. Sin embargo, el tratamiento con análogos de nucleótidos no elimina por completo el riesgo de CHC (23), el cual persiste incluso cuando el DNA es indetectable (24). En este sentido, la puntuación *PAGE-B* se ha validado en población caucásica bajo tratamiento antiviral (25), estratificando el riesgo de CHC en función de la edad, el sexo y parámetros analíticos, lo que permite seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarían del cribado (26). La eficacia de los sistemas poblacionales de vacunación ha permitido reducir de forma relevante la incidencia de CHC asociado al VHB (27,28).

ABUSO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol continúa siendo una de las etiologías más importantes de cirrosis hepática (29) y es ya la causa más importante de CHC en España (30). El riesgo parece ser dependiente de la dosis (31), mientras que la abstinencia completa podría disminuir la incidencia de CHC hasta un 7 % anual, si bien podrían ser necesarias más de dos décadas para equiparar el riesgo con el de la población general una vez que existe fibrosis avanzada (32). Los casos de CHC por alcohol tienen peor pronóstico, se diagnostican en estadios más avanzados y frecuentemente en el seno de una cirrosis descompensada (29).

ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA (MAFLD)

La enfermedad hepática asociada al síndrome metabólico implica riesgo de cirrosis y CHC (33). Su preva-

lencia está aumentando en todos los países, especialmente en Estados Unidos, estimándose que podría afectar al 25 % de la población mundial en la actualidad (34). En aquellos individuos en los que se demuestra esteatohepatitis en la biopsia, la tasa de CHC alcanzaría los 5,29 casos por 1000 personas/año (33). La diabetes *mellitus* tipo 2 se asocia frecuentemente con la esteatohepatitis (35) y constituye el factor de riesgo independiente más importante para la aparición de CHC en estos pacientes (36), duplicando el riesgo de desarrollar el tumor (37). Además, suele tratarse de pacientes de mayor edad y con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y obesidad, la cual también constituye por sí misma un factor de riesgo para el desarrollo del CHC (38), y además puede comprometer las opciones de tratamiento curativo (39). Finalmente, hasta un tercio de los casos aparecerán en pacientes sin cirrosis (40), lo que suele implicar un diagnóstico tardío y una menor supervivencia (41,42).

OTROS FACTORES DE RIESGO

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que condiciona una absorción desproporcionadamente elevada del hierro procedente de la dieta. En el hígado, el depósito férrico produce un estado proinflamatorio crónico que puede facilitar la aparición de cirrosis hepática y CHC (43).

Las aflatoxinas, producidas por ciertas especies de *Aspergillus* que infectan el maíz y los frutos secos, constituyen un potente hepatocarcinógeno natural mediante la inducción de mutaciones en el gen p53 (OR = 6,37, IC95 % 3,7-10,8) (44), y su efecto parece potenciarse notablemente en presencia del VHB (OR = 73, IC95 % 36-148) (45). El tabaco es un carcinógeno reconocido y parece ser un factor de riesgo independiente para la aparición de CHC (46), además de relacionarse con un peor pronóstico oncológico (47).

Por otro lado, el consumo de café parece disminuir el riesgo de hepatopatía crónica (48) y CHC (49) en los estudios poblacionales, y existen indicios preliminares de que el consumo prolongado de metformina en pacientes diabéticos (50), el propranolol en los pacientes infectados por VHC (51), las estatinas (52) o la aspirina (53) podrían asociarse a una disminución en la incidencia de CHC (Fig. 2).

HISTORIA NATURAL

El CHC aparece en un microambiente de inflamación crónica y/o fibrosis avanzada, tras una sucesión de eventos moleculares que progresivamente confieren a las células tumorales capacidad de crecimiento e invasión. El microambiente tumoral del CHC incluye fibroblastos,

células estrelladas, células endoteliales y angiogénicas, así como células inflamatorias y del sistema inmune, pero también factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias, enzimas proteolíticas y elementos de la matriz extracelular (54). El complejo mecanismo de remodelación de esta matriz incluye angiogénesis, inmunosupresión y secreción de citoquinas y factores de crecimiento, facilitando un proceso de inflamación crónica y cambios en la microvascularización que favorecen la carcinogénesis (55).

El proceso de carcinogénesis se inicia mediante la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores. Las vías implicadas mejor conocidas son la del RAF/MEK/ERK, la vía PI3K/AKT/mTOR, la WNT/ β -catenina, y el factor de crecimiento antiangiogénico (56), que facilitarían una proliferación descontrolada de los hepatocitos y una inhibición de la apoptosis. Además, el estroma que rodea a los hepatocitos incluye fibroblastos, macrófagos, leucocitos, células estrelladas y células dendríticas, que producen citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento, contribuyendo a la progresión tumoral (54). Simultáneamente, el desarrollo de una angiogénesis aberrante permite obtener nutrientes y oxígeno suficientes para mantener una elevada actividad metabólica tumoral (57). Por otro lado, las células natural-killer hepáticas podrían identificar a las células tumorales a través de receptores *toll-like*, destruyéndolas mediante la secreción de perforinas y metaloproteinasas (58). Sin embargo, las células tu-

morales evolucionadas son capaces de evadir el sistema inmune, lo que constituye un punto de no retorno en el desarrollo del cáncer (57). Por este motivo, una concentración elevada de inhibidores de la calcineurina durante el primer mes tras el trasplante hepático ha demostrado aumentar significativamente el riesgo de recurrencia del CHC (59). Posteriormente, el progresivo proceso de dediferenciación tumoral permite a las células de estirpe epitelial perder progresivamente algunos de sus antígenos, como la molécula de adhesión E-cadherina (60), adquiriendo en su lugar otras características como la proliferación ilimitada o la inmortalidad celular, perdiendo la integridad en la interfase con el estroma circundante y facilitando alcanzar los vasos sanguíneos una vez completada esta transición epitelio-mesénquimal (61). De esta forma, las células tumorales degradan la membrana basal del endotelio vascular mediante metaloproteinasas y acceden a la circulación sistémica rodeadas de una capa de células endoteliales, lo que dificulta su detección por el sistema inmune (62). Esta microinvasión vascular constituye un factor independiente de agresividad tumoral, aumentando el riesgo de recurrencia del CHC tras la cirugía o el trasplante hepático, e identificándose con mayor frecuencia en tumores de mayor tamaño, multinodulares o con metástasis a distancia (63).

El pronóstico del CHC dependerá de la carga tumoral al diagnóstico, su agresividad biológica y la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. La clasificación más

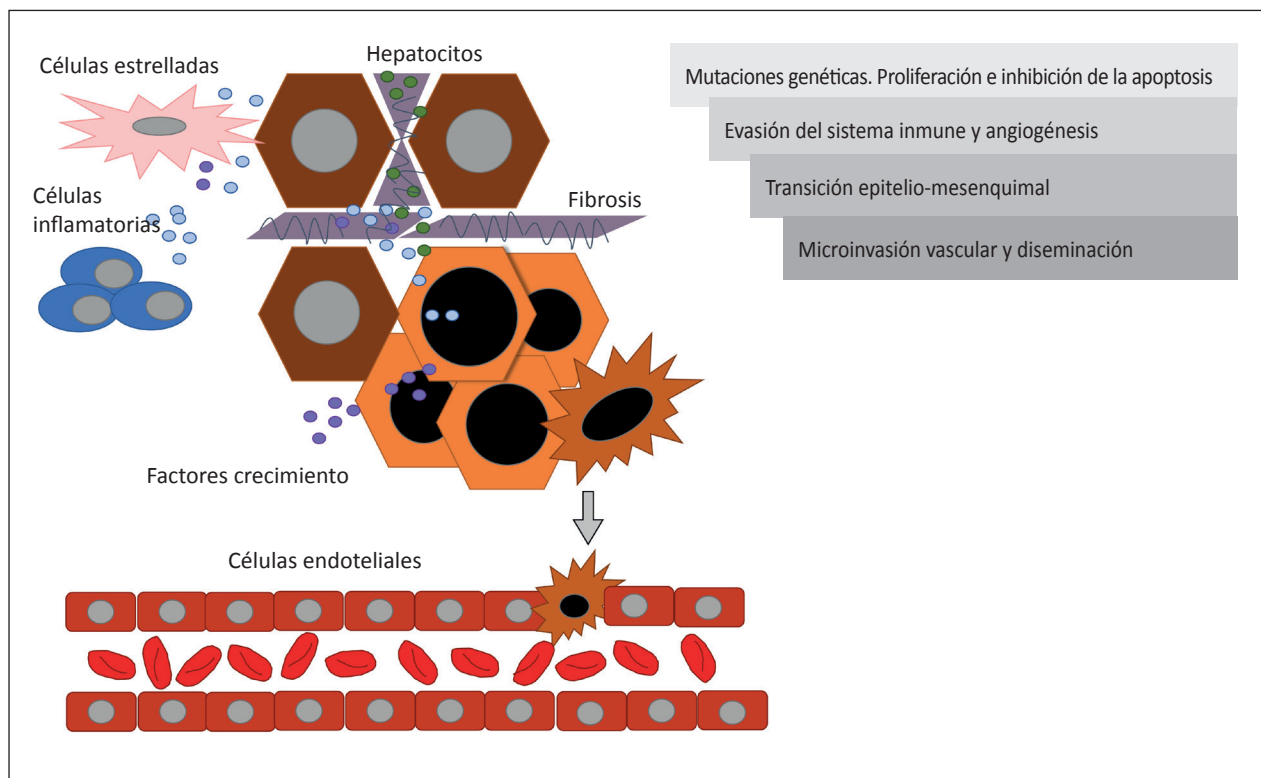


Fig. 2. Historia natural del hepatocarcinoma. La transición epitelio-mesénquimal permite a las células tumorales invadir los vasos sanguíneos y órganos a distancia.

empleada continúa siendo el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (64). Aproximadamente un tercio de los pacientes son diagnosticados en estadios iniciales (BCLC 0-A) y se benefician de tratamientos curativos como la resección o el trasplante hepático, logrando una supervivencia mediana superior a los 5 años. Sin embargo, a pesar de la implementación de programas de cribado de CHC en los países desarrollados, hasta la mitad de estos tumores se diagnostican en pacientes con enfermedad hepática previamente desconocida (30), y de ellos más del 25 % se encuentran en fases avanzadas (BCLC C-D). En los pacientes con cirrosis descompensada y cuya carga tumoral excede los criterios de Milán (65), la supervivencia al año no alcanza el 20 % de los casos (66).

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Víctor Amado Torres
Unidad de Gestión de Aparato Digestivo
Sección de Hepatología y Trasplante Hepático
Hospital Universitario Reina Sofía
Av. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba
e-mail: victoramadorres@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7-30.
2. 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(6):394-424.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
5. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology* 2019;157(5):1264-78.
6. 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(2):348-56.
7. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):809-16.
8. Morgan RL, Baack 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(5 Pt 1):329-37.
9. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64(6):1217-23.
10. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017;66(3):485-93.
11. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020;73(5):1170-218.
12. Baumert TF, Juhling F, Ono A, et al. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. *BMC Med* 2017;15(1):52.
13. Li DK, Ren Y, Fierer DS, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018;67(6):2244-53.
14. 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(1):142-56.
15. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;S0168-8278(17)32273-0.
16. 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(1):65-73.
17. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48(2):335-52.
18. Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):64-70.
19. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347(3):168-74.
20. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis* 2006;193(9):1258-65.
21. 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(12):1755-64.
22. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *B Cancer* 2015;121(20):3631-8.
23. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62(4):956-67.
24. Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017;66(2):335-43.
25. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64(4):800-6.
26. Yip TC, Wong GL, Wong VW, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020;72(5):847-54.
27. Yotsuyanagi H, Takano T, Tanaka M, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in young adults: Efficacy of nationwide selective vaccination. *Hepatol Res* 2020;50(2):182-9.
28. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B: Immunization and Impact on Natural History and Cancer Incidence. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49(2):201-214.
29. Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70(2):284-93.
30. Rodriguez de Lope C, Reig M, Matilla A, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc)* 2017;149(2):61-71.
31. Turati F, Galeone C, Rota M, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2014;25(8):1526-35.

32. 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.
33. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(7):411-28.
34. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67(1):123-33.
35. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60(1):110-7.
36. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126(2):460-8.
37. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(4):223-38.
38. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10(2 Suppl 1):S69-73.
39. Weinmann A, Alt Y, Koch S, et al. Treatment and survival of non-alcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:210.
40. Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol* 2018;68(2):326-34.
41. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113-21.
42. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63(3):827-38.
43. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2014;3(1):31-40.
44. Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, et al. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am J Clin Nutr* 2004;80(5):1106-22.
45. Liu Y, Chang CC, Marsh GM, et al. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48(14):2125-36.
46. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42(2):218-24.
47. Shih WL, Chang HC, Liaw YF, et al. Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival. *Int J Cancer* 2012;131(11):2612-21.
48. Saab S, Mallam D, Cox GA, 2nd, et al. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014;34(4):495-504.
49. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017;26(5):368-77.
50. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013;62(4):606-15.
51. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(8):1007-14.
52. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144(2):323-32.
53. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N Engl J Med* 2020;382(11):1018-28.
54. Wu SD, Ma YS, Fang Y, et al. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012;38(3):218-25.
55. Li H, Zhang L. Liver regeneration microenvironment of hepatocellular carcinoma for prevention and therapy. *Oncotarget* 2017;8(1):1805-13.
56. Whittaker S, Marais R, Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2010;29(36):4989-5005.
57. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
58. Aravalli RN. Role of innate immunity in the development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19(43):7500-14.
59. Rodríguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59(6):1193-9.
60. Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, et al. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008;47(5):1557-66.
61. Chen J, Cao SW, Cai Z, Zheng L, et al. Epithelial-mesenchymal transition phenotypes of circulating tumor cells correlate with the clinical stages and cancer metastasis in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Biomark* 2017;20(4):487-98.
62. Quaglia A, Etessami N, Sim R, et al. Vascular invasion and herniation by hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A wolf in sheep's clothing? *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(5):639-44.
63. Rodríguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):325-39.
64. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127):1301-14.
65. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(1):35-43.
66. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51(4):1274-83.