

## EPIDEMIOLOGÍA DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

FRANCISCO M. CALDERON NOVOA<sup>1</sup>, ESTEBAN MASINO<sup>1</sup>, LUCAS CARAM<sup>1</sup>, EZEQUIEL MAURO<sup>2</sup>,  
LEILA HADDAD<sup>2</sup>, ADRIÁN GADANO<sup>2</sup>, SEBASTIÁN MARCIANO<sup>2</sup>, JIMENA VICENS<sup>3</sup>, VALERIA ALIPERTI<sup>3</sup>,  
CRISTINA ELIZONDO<sup>4</sup>, VANINA PAGOTTO<sup>3</sup>, JUAN CARLOS SPINA<sup>5</sup>, RICARDO GARCÍA MÓNACO<sup>6</sup>,  
EDUARDO MULLEN<sup>7</sup>, VICTORIA ARDILES<sup>8</sup>, EDUARDO DE SANTIBAÑES<sup>8</sup>, JUAN PEKOLJ<sup>8</sup>,  
MARTÍN DE SANTIBAÑES<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General, <sup>2</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Clínica Médica, <sup>3</sup>Sección de Epidemiología,  
<sup>4</sup>Departamento de Investigación, Servicio de Clínica Médica, <sup>5</sup>Sección Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante Hepático,  
Servicio de Diagnóstico por Imágenes, <sup>6</sup>Sección Radiología Intervencionista, Servicio de Diagnóstico por Imágenes,  
<sup>7</sup>Servicio de Anatomía Patológica, <sup>8</sup>Sección Hígado-Vías Biliares-Páncreas, Sección de Trasplante Hepático,  
Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina  
\*Francisco Calderón, Esteban Masino y Lucas Caram comparten la primera autoría de este trabajo

**Resumen** El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor primario más frecuente del hígado, con 905 677 casos diagnosticados en 2020, en todo el mundo, y 830 180 muertes. Es responsable de la novena causa de muerte por cáncer en los hombres y la décima en mujeres en Argentina. A diferencia de otros tumores de alta prevalencia, la evidencia científica acerca del HCC se limita principalmente a pequeñas cohortes y estudios retrospectivos. El objetivo de este estudio fue describir epidemiológicamente a aquellos pacientes con diagnóstico de HCC en el Hospital Italiano de Buenos Aires en un periodo de 12 años. La supervivencia global para nuestra cohorte fue de 58, 46 y 36% a 1, 3 y 5 años respectivamente. El promedio de supervivencia en pacientes con tratamiento paliativo fue de 5 meses, 23 para aquellos que recibieron tratamientos no curativos y 75 meses para los que recibieron tratamientos curativos. El porcentaje de pacientes libres de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue de 89%, 76% y 61% respectivamente. Se realizó un estudio minucioso de la etiología, factores de riesgo, incidencia, mortalidad y tratamientos realizados. Su importancia yace en su tamaño muestral, calidad y cantidad de información disponible.

**Palabras clave:** carcinoma hepatocelular, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, trasplante hepático, resección hepática

**Abstract** *Epidemiology of patients with hepatocellular carcinoma in a University hospital*

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver tumor, with 905 677 diagnosed cases and 830 180 deaths, in 2020 worldwide. In Argentina, it accounts for the 9th cause of death for cancer in men and the 10th in women. Unlike other highly-prevalent tumors, scientific evidence for most therapeutic options is limited mainly to small cohorts and retrospective studies. The aim of this study is to characterize and describe epidemiologically patients with diagnosis of hepatocellular carcinoma in the Italian Hospital of Buenos Aires during a 12-year period. Overall survival for our cohort was 58%, 46%, and 36% at 1, 3 and 5 years respectively. Average survival for patients receiving palliative treatment was 5 months, while for those who received either non-curative or curative treatment was 23 and 75 months respectively. Recurrence-free survival for those patients who underwent a curative treatment was 89%, 76% y 61% at 1, 3 and 5 years. A thorough analysis of etiology, risk factors, incidence, mortality and treatment was made. The study's importance lies in its large sample size, quantity and quality of data, and will most certainly stimulate the development of local studies in hepatocellular carcinoma.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, HCV, HBV, liver transplant, liver resection

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El carcinoma hepatocelular es una enfermedad agresiva que asienta la mayoría de las veces sobre hígado cirrótico. A pesar de su alta prevalencia y múltiples ensayos dedicados a su estudio, su pronóstico continúa siendo desfavorable, y su mejor posibilidad de curación es el trasplante hepático.

### Contribución del artículo

- Este estudio describe de forma holística el hepatocarcinoma. La supervivencia global y tiempo libre de recurrencia están en concordancia a aquellos informados a nivel global, pero el estudio deja en evidencia que aún hay mucho para hacer en la lucha contra el hepatocarcinoma.

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor hepático primario más frecuente, con 905 677 casos diagnosticados y 830 180 muertes en 2020 en todo el mundo, y una incidencia mundial ajustada por edad de 9.5 casos por 100 000 personas-año. El mismo ocupa el sexto lugar en cuanto a frecuencia, y el tercero en muertes por cáncer<sup>1</sup>. Las tasas más altas del mundo se encuentran en Asia y África. En Argentina, representa la 9<sup>na</sup> causa de muerte por cáncer en varones y la 10<sup>ma</sup> en mujeres, con una tasa ajustada entre 2007-2011 de 4.3 y 2.3 respectivamente<sup>2</sup>. El 90% de los HCC asienta sobre una enfermedad hepática, secundaria a hepatitis virales (VHB o VHC) o consumo de alcohol. La vacunación universal contra el VHB y una amplia implementación de antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC, por un lado y al aumento considerable de afecciones metabólicas y obesidad, por otro, están modificando el panorama epidemiológico del HCC a nivel mundial.

A diferencia de otros tumores altamente prevalentes, el nivel de evidencia científica de las opciones terapéuticas para el HCC está mayoritariamente restringido a estudios de cohortes, careciendo actualmente de evidencias científicas de peso. Los mejores resultados de supervivencia a largo plazo están dados por el abordaje quirúrgico: trasplante hepático (TH), resección hepática (RH) y ablación por radiofrecuencia (RFA). Los únicos tratamientos no curativos que mejoran la supervivencia son la quimioembolización transarterial<sup>3</sup> (TACE) y el tratamiento sistémico con sorafenib<sup>4</sup>. Estudios recientes han intentado demostrar la no inferioridad de otras drogas comparadas al sorafenib, como el atezolizumab y el bevacizumab<sup>5-8</sup>.

En términos epidemiológicos, la obtención de información confiable acerca de la incidencia del HCC a nivel mundial continúa siendo dificultosa, ya que casi tres cuartas partes de la población mundial no se encuentra

cubierta por los registros nacionales estadísticos de cáncer. La información acerca de la prevalencia, la incidencia y los factores de riesgo para el HCC en Latinoamérica es, cuando menos, limitada. Actualmente en la Argentina carecemos de datos firmes acerca de la incidencia del HCC, factores de riesgo, asociación del mismo al uso de nuevas terapias contra el VHC basadas en AAD, aplicabilidad de los tratamientos, y supervivencia de los pacientes<sup>9</sup>. El objetivo del trabajo fue caracterizar epidemiológicamente a los pacientes con HCC en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) en un lapso de 12 años. Los objetivos secundarios fueron: describir el proceso diagnóstico de los casos de HCC; su caracterización demográfica, clínica y etiológica; conocer la evolución de los pacientes con HCC según el tratamiento recibido y, por último, conocer la incidencia y mortalidad por HCC en la población del sistema de medicina prepaga denominado Plan de Salud del HIBA (PS-HIBA).

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte observacional analítico, cuantitativo, en mayores de 18 años con diagnóstico de HCC, entre enero de 2007 y diciembre del 2018 en el HIBA. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad, con acceso restringido solo para el personal autorizado.

El trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del Instituto del Hospital Italiano de Buenos Aires (Número de protocolo 3474).

Se consideró población a toda persona con diagnóstico de HCC atendida en el HIBA en el período estudiado. Se seleccionaron casos con HCC confirmado y seguimiento o tratamiento en el HIBA. Se consideró como universo a la población de afiliados al PS-HIBA para conocer la tasa de incidencia y mortalidad por HCC.

Los datos utilizados se obtuvieron a partir del sistema de información hospitalario (SIH). La información fue obtenida de la historia clínica electrónica (HCE). Se revisaron manualmente las HCE, para validar cada caso incidente y recolectar los datos. Se utilizó la información del padrón del PS-HIBA para la obtención de los denominadores en la conformación de tasas.

Se consideró al paciente con sospecha de pérdida de seguimiento, a aquel con diagnóstico de HCC sin contacto con el sistema de salud durante seis meses. En esos casos se procedió al llamado telefónico para recabar datos del seguimiento.

Se utilizaron definiciones específicas para el diagnóstico del HCC, y su estadificación, la cirrosis, el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global.

Diagnóstico de HCC: Paciente atendido en el HIBA con diagnóstico de HCC por estudios de imágenes o anatomopatológicos. En aquellos pacientes diagnosticados previos al 2011, se utilizaron criterios estipulados por distintas guías y consensos para el diagnóstico por imágenes. A partir del 2011, se empezó a utilizar el sistema LI-RADS<sup>10</sup>, en al menos un método de alta calidad (tomografía abdominopélvica trifásica, o resonancia magnética abdominal contrastada con gadolinio). Se cotejaron las imágenes previas al 2011 con el sistema LI-RADS, para una validación retrospectiva del mismo. La enfermedad a distancia se estudió con tomografía de tórax y centellograma óseo. El seguimiento se realizó con imagen dinámica hepática de forma trimestral, para el control y reestadificación tumoral.

Se usaron los criterios de Milán<sup>11</sup> para la selección de candidatos a trasplante hepático y los estadios de Barcelona<sup>12</sup>, para establecer la clasificación pronóstica del tumor y abordaje terapéutico. Utilizando los conceptos desarrollados por Forner y col.<sup>13</sup>, se dividieron los tratamientos en tres grupos, según su objetivo: aquellos con intención curativa (TH, RH o RFA), aquellos con intención “no curativa”, (quimioembolización, radioembolización, quimioterapia y alcoholización), y por último el grupo de pacientes con tratamiento “paliativo” o sin tratamiento. La decisión de elegir un tratamiento fue tomada en ateneo interdisciplinario, teniendo en cuenta posibles dificultades técnicas, así como características generales. La RH fue el tratamiento de elección en pacientes con tumores únicos sin hipertensión portal clínicamente significativa, y con función hepática preservada. Para aquellos pacientes con tumores multicéntricos o con hipertensión portal o alteración de la función hepática, la decisión se tomó teniendo en cuenta las comorbilidades de los pacientes y la elegibilidad para TH. En aquellos casos sin posibilidad de trasplante, se optó por la RFA. Se registró a aquellos que recibieron terapias “puente” o “*downstaging*”, con el fin de contemporizar su enfermedad y poder acceder al trasplante hepático.

**Supervivencia global:** Período transcurrido desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último contacto o el fallecimiento. Expresado en meses.

**Tiempo libre de enfermedad:** El tiempo desde el tratamiento curativo del HCC hasta la recurrencia clínica, radiológica o analítica de la enfermedad. Solamente se analizó en los casos de tratamiento curativo, siendo éstos los únicos que se podrían considerar “libres de enfermedad”. Este tiempo se expresó en meses desde la intervención hasta la recurrencia de la enfermedad, o la pérdida del seguimiento.

**Cirrosis:** Se determinó mediante estudios del tejido hepático como la biopsia hepática o el *fibroscan* (utilizando la escala METAVIR<sup>14</sup>), o con la manifestación clínica de complicaciones extrahepáticas (varices esofágicas por endoscopia, asociadas a plaquetopenia). Se utilizó la clasificación de Child-Pugh, para establecer el pronóstico de la cirrosis hepática a 5 años<sup>15</sup>.

Se analizaron distintas variables demográficas relacionadas al HCC. Las variables discretas fueron expresadas en valor absoluto y su porcentaje del total, mientras que las variables continuas fueron expresadas utilizando la media y el desvío estándar o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de su distribución. Los cálculos se realizaron utilizando el programa estadístico Stata MP 14 (Statacorp, Texas).

Se calculó la mediana de tiempo a la recurrencia y a la supervivencia desde el diagnóstico de HCC. Se estimó la tasa de letalidad de HCC según el método de Kaplan-Meier. Se calculó la tasa de incidencia acumulada de HCC, crudas y estandarizadas según edad (en estratos

de 10 años) a la población mundial, cada 100 000 afiliados al PS HIBA con su IC95%. El dato del padrón de afiliados para el denominador se obtuvo realizando un corte a mitad de cada año del período de estudio. Se excluyeron los casos que ingresaron al PS-HIBA en un plazo menor a 1 año del diagnóstico de HCC, con el fin de excluir aquellos casos prevalentes. Se calcularon las tasas específicas por sexo y por edad en estratos cada 10 años de incidencia y mortalidad de HCC cada 100 000 afiliados con su IC95%, para todo el período de estudio. Por otro lado, se analizó la tendencia de las tasas de incidencia de HCC según causa en la población del PS-HIBA.

## Resultados

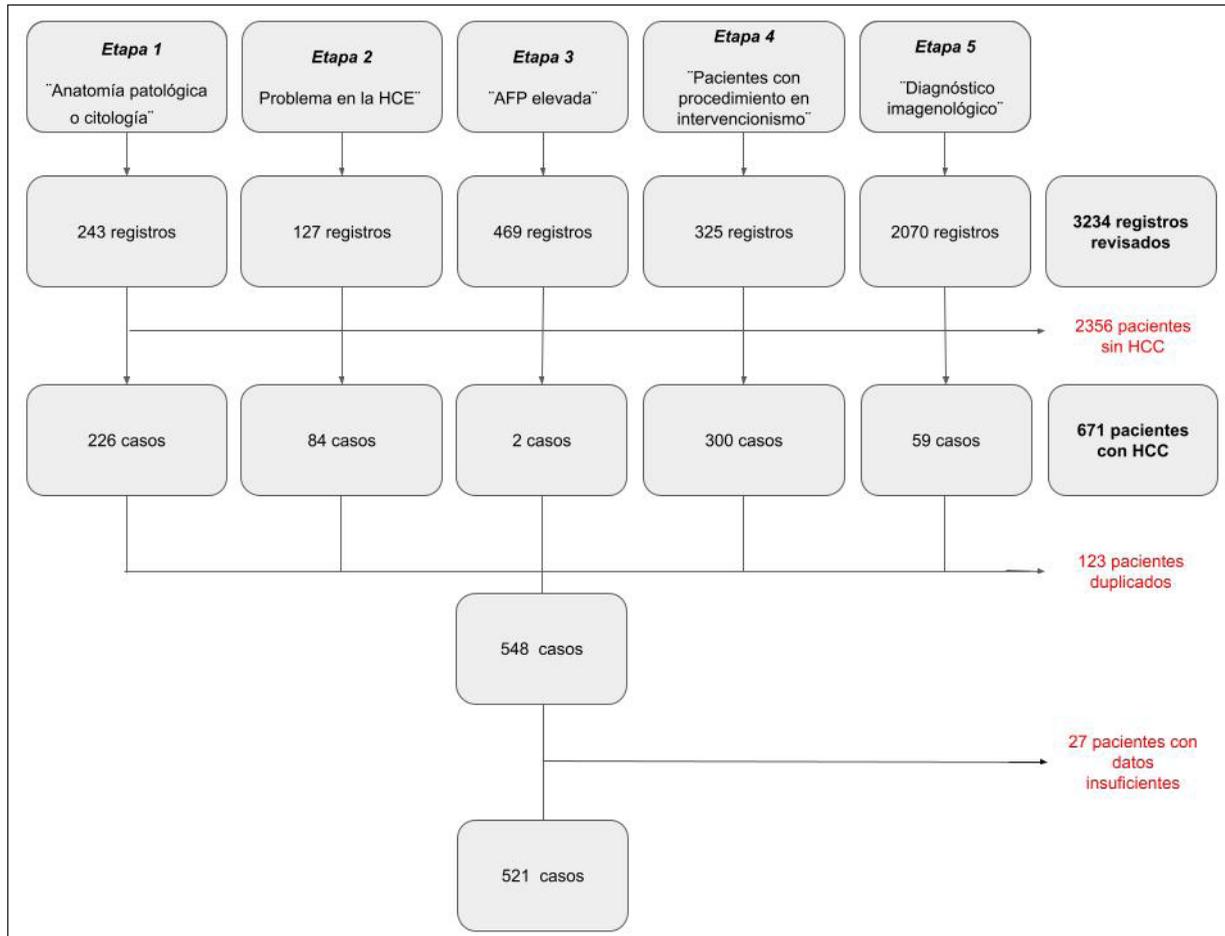
En total se relevaron 3234 HCE, de los cuales el 20.7% (671 registros) presentaron HCC. Luego de eliminar registros duplicados y aquellos con datos insuficientes para ser incluidos en este estudio, se obtuvieron 521 pacientes (Fig. 1).

El 71% de nuestra población era masculina, con una edad promedio de 64 años. El 77% de los casos se asentaron sobre hígado cirrótico. Dentro de las causas de la cirrosis, casi el 50% respondió a causas virales, y el 31% a metabólicas (hepatitis alcohólica y no alcohólica). Los datos demográficos y características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La supervivencia global para nuestra población a 1, 3 y 5 años fue de 58%, 46% y 36%. El total de fallecidos fue de 305 (58.5%). De aquellos sobrevivientes (216 pacientes), el 33.3% (71) tenía un seguimiento menor a 24 meses. Se estratificaron los pacientes según la presencia o no de cirrosis. Las curvas para cada población se ven representadas en la Figura 2. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años para el grupo cirrótico fue de 73%, 48% y 35%, mientras que para el grupo sin cirrosis fue de 69%, 46% y 40% respectivamente. La media de seguimiento para el grupo cirrótico y no cirrótico fue de 34.3 y 31.6 meses respectivamente, sin significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

Al analizar la supervivencia del grupo cirrótico, se observaron diferencias dependiendo del tratamiento. Estas diferencias se ven plasmadas en las curvas de Kaplan Meier (Fig. 3). La supervivencia a 1, 3 y 5 años para los pacientes con tratamiento paliativo fue de 35%, 14% y 0%, mientras que para los pacientes con tratamiento no curativo fue de 70%, 32% y 14% respectivamente. Por último, los pacientes que recibieron tratamiento curativo tuvieron una supervivencia del 90%, 70% y 58% (Tabla 2). La diferencia entre los tres grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ) en la prueba de Log-Rank.

Se analizó la recurrencia en los casos que recibieron tratamiento curativo. La supervivencia libre de enfermedad en pacientes cirróticos a 1, 3 y 5 años fue de 92%, 77% y 67%. Posteriormente se realizó un análisis de la recurren-

Fig. 1.— Flujograma de selección de pacientes. Se describen las cinco etapas de búsqueda en el sistema informatizado. Del total de 3234 historias relevadas, solamente 671 tenían hepatocarcinoma. Se eliminaron 123 registros duplicados y 27 pacientes por datos insuficientes, para llegar al total de 521 pacientes



HCE: historia clínica electrónica; AFP: Alfa feto proteína; HCC: hepatocarcinoma

cia por subgrupos, desglosado en sus tres alternativas: TH, RQ o RFA (Fig. 4). Se realizaron pruebas de *log-rank* comparando los tres tipos de tratamiento, evidenciándose una diferencia estadísticamente significativa al comparar tanto el TH y la RFA con la RH ( $p < 0.005$ ). El tiempo libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue de 75%, 43% y 24% para el grupo resecaado, 98%, 87% y 81% para el grupo trasplantado y 97% 88% y 77% para el grupo ablacionado. Al estratificar las pérdidas de seguimiento según el tratamiento, se observó una diferencia significativa entre aquellos que recibieron tratamiento paliativo, y los que recibieron algún tipo de tratamiento, curativo o no. No se encontraron diferencias significativas al estratificar por sexo y edad (Tablas 3 y 4).

Cabe destacar que, si bien la mediana de supervivencia fue de 32 meses para toda la cohorte, se encontraron diferencias significativas dependiendo del tratamiento instaurado. En el grupo que recibió tratamiento paliativo fue de 5.3 meses, mientras que en aquellos con tratamiento

no curativo y curativo fue de 23 y 75.1 meses respectivamente. Las pruebas de Log-Rank comparando los grupos de tratamientos mostraron diferencias significativas tanto para los tratamientos no curativo y curativo comparados al tratamiento paliativo ( $p < 0.005$ ), como también entre los tratamientos curativo y no curativo entre sí ( $p < 0.005$ ).

Se analizaron a los pacientes cirróticos según el estadio BCLC asignado al momento del diagnóstico del HCC. Del total de 401 pacientes cirróticos, el 57.7% (231 pacientes) correspondían a BCLC A, 36.7% a BCLC B (147 pacientes), y 18 pacientes a BCLC C-D (4.4%). En 5 casos no fue posible recabar el estadio BCLC al momento del diagnóstico. Posteriormente, se revisaron los tratamientos efectuados según cada grupo de BCLC.

En lo que respecta a los pacientes BCLC A, el 63% recibió algún tipo de tratamiento curativo (147 pacientes), un 23% recibió tratamiento no curativo (más específicamente TACE), mientras que 31 pacientes no recibieron tratamiento en nuestro centro; 92 pacientes estratificados

TABLA 1.— Características demográficas y diagnósticas de los pacientes diagnosticados con HCC entre 2007 y 2018 (n= 521)

Característica demográficas	Valor
Edad (años)[DE]	64.7 [12.9]
SexoMasculino (n)[%]	372 [71.4]
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) [DE]	27.2 [4.8]
Cirrosis (n)[%]	401 [76.9]
Etiología Cirrosis (n)[%]	
Hepatitis viral	193 [48.1]
Hepatitis metabólica*	125 [31.1]
Hepatitis autoinmune**	62 [15.4]
Etiología Incierta	21 [5.2]
Indicación de trasplante (n)[%]	162 [31.1]
Virus de Hepatitis B (n)[%]	41[8.6]
Virus de Hepatitis C (n)[%]	171[32.8]
Forma de presentación	Valor
Seguimiento ecográfico de cirrosis (n) [%]	263 [50.5]
Síntomas asociados a la cirrosis (n) [%]	26 [4.9]
Síntomas Por Metástasis (n) [%]	3 [0.6]
Síntomas Inespecíficos (n) [%]	68 [13]
Hallazgo incidental (n) [%]	63 [12.1]
Otros (n) [%]	98 [18.8]
Método diagnóstico	Valor
Anatomía Patológica (n) [%]	67 [12.9]
RMN/TAC (n) [%]	445 [85.1]
Imagen + marcadores (n) [%]	1 [0.2]
Otro (n) [%]	6 [1.2]
Características diagnósticas	Valor
Número de nódulos (n) [%]	
1 nódulo	276 [53.4]
2-3 nódulos	156 [30.2]
>3 nódulos	85 [16.4]
Ubicación (n) [%]	
Lóbulo derecho	241 [48.1]
Lobulo izquierdo	110 [21.9]
Bilateral	150 [29.9]
Tamaño del nódulo mayor (mm) [DE]	58.7 [44.9]
Tamaño total (mm) [DE]	75.8 [55.4]
Invasión vascular (n) [%]	166 [31.9]
Metastasis (n) [%]	41 [7.9]
Ganglionar	7 [1.3]
Ósea	12 [2.3]
Pulmonar	16 [3.1]
Suprarrenal	6 [1.2]
Pared abdominal/peritoneo	3 [0.6]
Confirmación por Patología (n)[%]	255 [49]
Dentro de Milán (n)[%]	206 [39.5]
Dentro de UCSF (n)[%]	235 [45.1]

RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada; UCSF: Criterios de la Universidad de California en San Francisco; IMC: índice de masa corporal

Hepatitis metabólica\* = incluye hepatitis alcohólica, NASH y metabolopatías. Hepatitis autoinmune\*\* = incluye HAI, CEP, CBP y síndromes de superposición

al momento del diagnóstico como BCLC A recibieron un trasplante hepático. De estos 92 pacientes, 50 fueron sometidos a algún tipo de terapia puente (TACE, RFA) para poder continuar en lista de trasplante y ser candidatos al mismo. De manera similar, los 53 pacientes de este grupo que recibieron TACE lo hicieron con el fin de contemporizar el trasplante hepático, al cual por diversos motivos no pudieron acceder. La supervivencia global para este grupo fue de 39 meses.

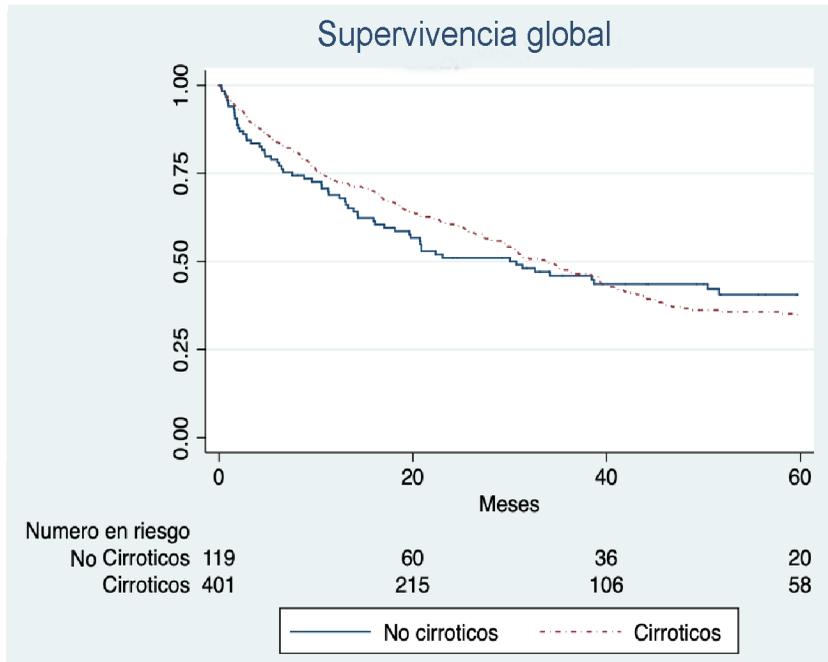
En el grupo BCLC B, el 65% de los pacientes (96 casos) recibieron tratamiento no curativo (TACE). Un cuarto de los pacientes no recibió tratamiento o recibió tratamiento paliativo (36 pacientes). Un 10% del total de este grupo, 15 pacientes, recibieron tratamiento con intención curativa. Al analizar este subgrupo de pacientes tratados con intención curativa, podemos observar que tres pacientes recibieron RF, seis fueron tratados mediante RQ, y otros seis pacientes recibieron trasplante hepático. Todos estos pacientes fueron discutidos en ateneo interdisciplinario, y las decisiones para realizar un tratamiento u otro tuvieron que ver con características de cada caso. En lo que respecta a los 6 pacientes que recibieron un trasplante hepático, todos recibieron TACE a modo de *downstaging*, con el fin de poder acceder a lista de trasplante mediante criterios de Milán. El resto de los pacientes tratados con intención curativa se trataban de pacientes limítrofes, clasificados como BCLC B debido al tamaño principalmente.

No presentaban cirrosis 120 pacientes del total. De estos, poco más de la mitad recibió algún tipo de tratamiento curativo (n: 64), mientras que casi el 30% (n: 35) recibió tratamiento no curativo, y otros 21 no recibieron ningún tipo de tratamiento o tratamiento paliativo. El promedio de seguimiento global para esta cohorte de pacientes fue de 31 meses. Al valorar el tipo de tratamiento específico por grupo, podemos observar que el 90% de los pacientes del grupo curativo fue sometido a resección quirúrgica (n: 58). Dos pacientes se trataron mediante trasplante hepático, y los restantes cuatro recibieron ablación por radiofrecuencia.

En lo que respecta a los 36 pacientes con tratamiento no curativo, 18 de ellos recibieron TACE como único tratamiento, y 5 TARE como monoterapia. Casi un 20% recibió un tratamiento que combinaba TACE y TARE, mientras que dos pacientes (5% del total) recibieron algún esquema de quimioterapia sistémica, y solamente cuatro un tratamiento con Sorafenib. Al desglosar la supervivencia según el tratamiento, se observa que a 1, 3 y 5 años, fue de 88%, 72% y 64% para el grupo que fue tratado con intención curativa, 63%, 24% y 20% para el grupo de tratamiento no curativo, y de 16% para el grupo de tratamiento paliativo al año y 0% a los tres años.

El total de casos de HCC en la población PS-HIBA fue de 113 pacientes en los 12 años analizados. El total

Fig. 2.– Supervivencia global de pacientes con hepatocarcinoma. Se muestran las curvas de supervivencia global en pacientes con HCC en nuestra población, diferenciando entre aquellos pacientes con cirrosis y sin cirrosis. A los 100 meses, aún había 32 pacientes en seguimiento (22 en el grupo cirrótico y 10 en el grupo sin cirrosis)



HCC: hepatocarcinoma

Fig. 3.– Supervivencia según grupo de tratamiento. Se observaron diferencias significativas en la supervivencia según el grupo de tratamiento, con una  $p < 0.05$  al comparar a los tratamientos curativo y no curativo con el paliativo, y al comparar al tratamiento curativo y el no curativo

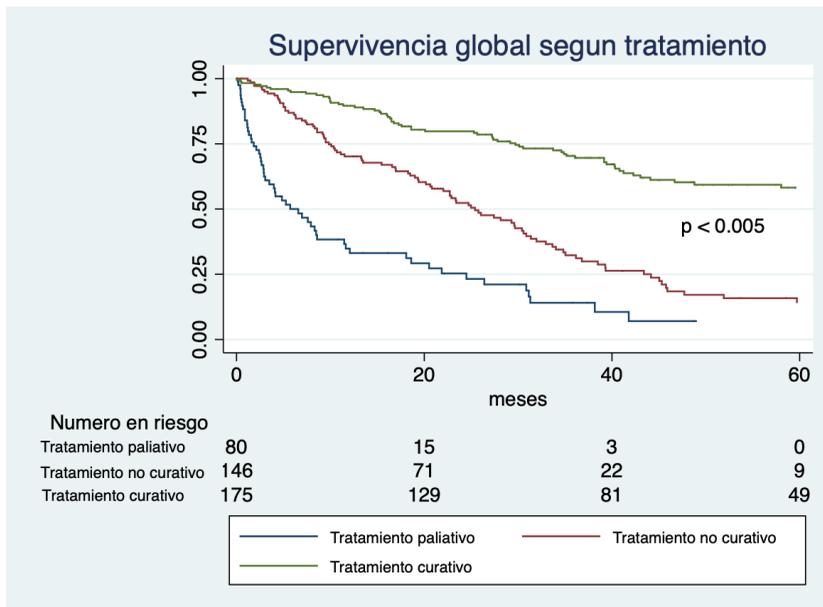
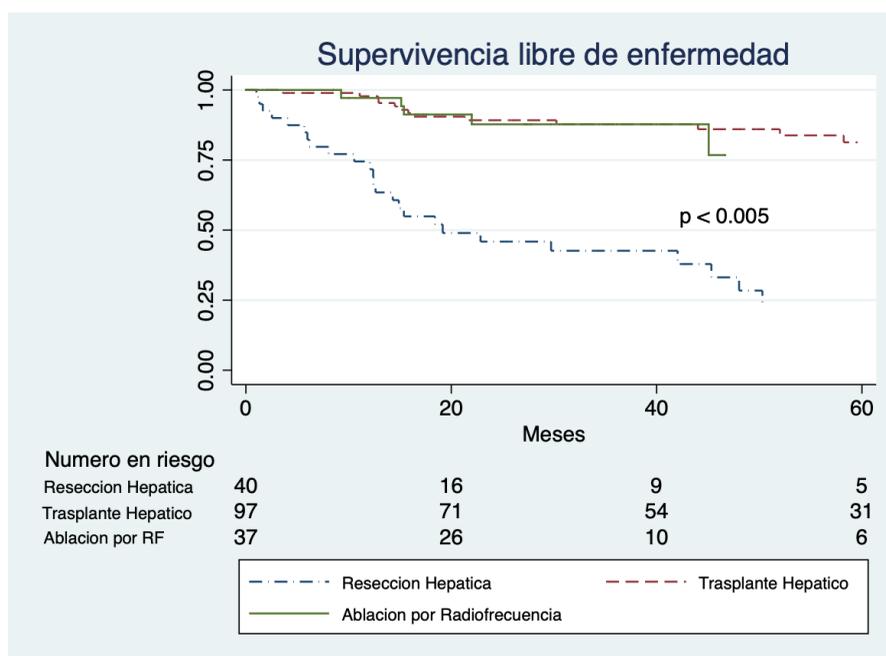


TABLA 2.– Caracterización del seguimiento de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma durante los años 2007 al 2018 (N = 521)

Característica	Tipo de medida	Valor
Tiempo de supervivencia en meses	Mediana (RIC)	32.6 (95.1)
Tiempo de supervivencia en años	Mediana (RIC)	2.7 (7.9)
Muerte	N (%)	305 (58.5)
Total de personas-año en seguimiento	Suma	1419
Total de personas perdidas en seguimiento a 2 años	N (%)	71 ( 32.9)

RIC: rango intercuartílico; N: frecuencia absoluta

Fig. 4.– Supervivencia libre de enfermedad según el subgrupo de tratamiento curativo en pacientes cirróticos. Se expresan las curvas de supervivencia según las tres opciones de tratamiento curativo (resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación por radiofrecuencia). Tanto el trasplante como la ablación por radiofrecuencia mostraron diferencias significativas ( $p < 0.005$ ) comparados con la resección quirúrgica



de afiliados al PS-HIBA fue de 423 183 personas. Se calculó la densidad de incidencia por 100 000 personas/año para nuestra población, con una tasa cruda de 5.33, y un intervalo de confianza del 95% de 4.43-6.41. Se ajustó nuestra tasa según sexo en primera instancia. Se utilizaron distintas estandarizaciones, incluidas las del

censo de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y de Argentina y la estandarización de la OMS para expresar nuestras tasas de incidencia de HCC (Tabla 5). Se graficaron para referencia de nuestra población las pirámides poblacionales del PS-HIBA, la de CABA y la Argentina (Fig. 5).

TABLA 3.– Distribución del tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma en el Hospital Italiano de Buenos Aires, 2007-2018 (n = 521)

Tratamiento	Frecuencia absoluta (n)	Porcentaje (%)
Tratamiento curativo <sup>1</sup>	237	45.5
Tratamiento no curativo <sup>2</sup>	182	34.9
Tratamiento paliativo <sup>3</sup>	102	19.6

<sup>1</sup>Incluye el trasplante, la resección hepática y la quimioembolización

<sup>2</sup>Incluye la radioembolización, embolización por radiofrecuencia, alcoholización, quimioterapia y sorafenib

<sup>3</sup>Medidas de sostén y confort, tratamiento sintomático

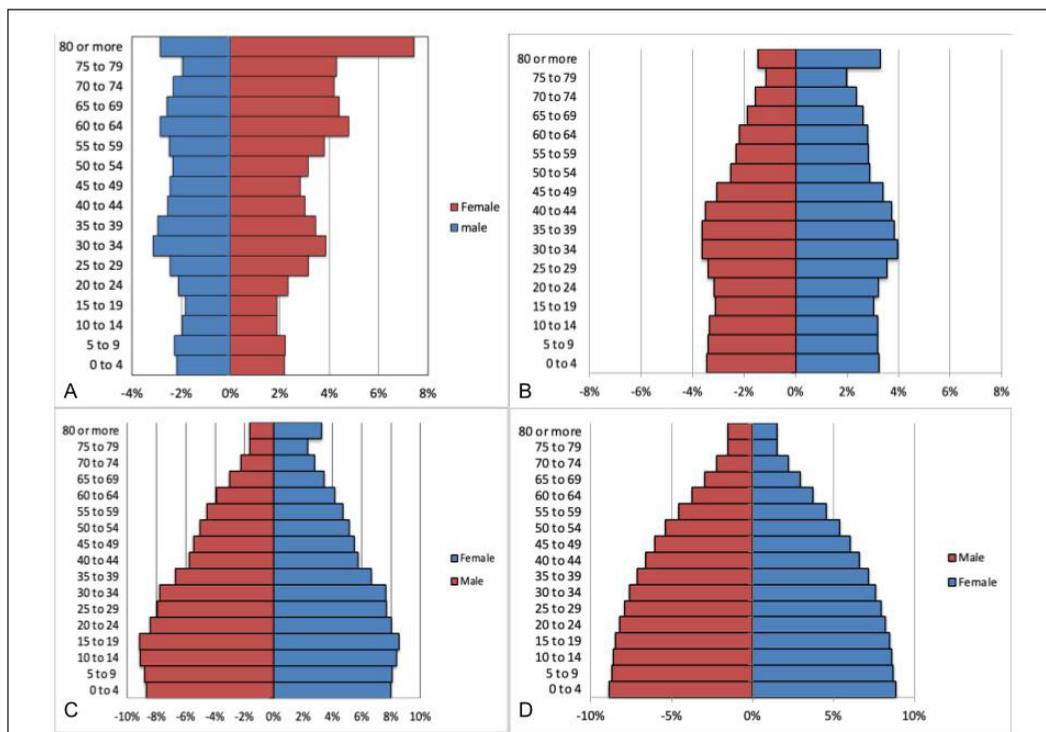
TABLA 4.– Diferencias en la pérdida de seguimiento a los 24 meses según grupos de tratamiento (n = 216)

Tratamiento	Pacientes en seguimiento (%)	Pacientes perdidos (%)
Tratamiento paliativo	5 (3.5)	22 (30.6)
Tratamiento no curativo	24 (16.7)	30 (41.7)
Tratamiento curativo	115 (78.9)	20 (27.8)
p-valor	Tratamiento no curativo	Tratamiento curativo
Tratamiento paliativo	p < 0.001	p = 0.026
Tratamiento no curativo	–	p < 0.001

TABLA 5.– Tasas de densidad de incidencia de hepatocarcinoma en la población del plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires cada 100 000 personas-año estandarizadas por sexo y edad

Tasas	Densidad de incidencia cada 100 000 personas-año (IC95%)
Tasa cruda	5.3 (4.4-6.4)
Tasa cruda masculina	8.7 (6.9-10.9)
Tasa cruda femenina	3.1 (2.3-4.3)
Tasas ajustadas	
Estandarización por edad y sexo (CABA censo 2010)	3 (2.4-3.6)
Estandarización por edad y sexo ( Argentina censo 2010)	2.2 (1.7-2.6)
Estandarización edad y sexo (WHO)	2.0 (1.6-2.5)
Estandarización por edad y sexo (Población Mundial Segi)	1.8 (1.4-2.2)
Estandarización por edad y sexo (USA 2000)	2.6 (2.1-3.1)
Masculino. Estandarización por sexo y edad (Estándar WHO)	1.6 (1.19-2.0)
Femenino. Estandarización por sexo y edad (Estándar WHO)	0.4 (0.3-0.6)

Fig. 5.– Pirámides poblacionales. Se observan las pirámides de distintas poblaciones: Afiliados al plan de salud (A), que se presenta como una pirámide invertida, población de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (B), la pirámide población Argentina (C) y la pirámide WHO (D)



## Discusión

Existen estudios previos que han caracterizado según etiología al HCC en la Argentina<sup>16</sup>. En este estudio se analizó de forma integral a los pacientes con HCC en nuestro medio: toda la población con HCC atendida en el HIBA entre 2007 y 2018. La presentación, evolución clínica, diagnóstico, tratamiento y supervivencia son similares a otras cohortes, teniendo en cuenta algunas salvedades que serán analizadas a continuación.

Nuestra búsqueda de casos de HCC constó de 5 etapas individuales en la HCE (Fig. 1), con el objetivo de alcanzar una elevada sensibilidad para el HCC. Tal es así que, de más de 3300 registros, solo el 20.7% (521) resultó ser HCC. El diagnóstico en la gran mayoría de los casos (85%) fue mediante estudios de imágenes. A partir del 2011, con la primera publicación del sistema de reporte LI-RADS<sup>10</sup>, se comenzó a utilizar este sistema de informe imagenológico en nuestra institución. Aquellos pacientes diagnosticados previamente a este sistema, fueron informados según las recomendaciones de distintas guías y sociedades<sup>17-21</sup>. Más de la mitad de los tratados para HCC no presentaban diagnóstico histológico previo al tratamiento. Esto se debe a que, en cirróticos, la aparición de

un nódulo con características de alta sospecha para HCC (realce arterial, *washout* portal y refuerzo o pseudocápsula tardía) permite un diagnóstico con una especificidad de prácticamente 100%<sup>21-23</sup>.

El 48% de los casos de HCC presentaba infección viral. Esto se condice con los números regionales publicados, que sugieren números cercanos al 30% para el VHC y cerca del 10% para el VHB<sup>16, 25</sup>. También encontramos números similares en lo que respecta a las causas metabólicas (en las cuales incluimos la hepatitis alcohólica y la no alcohólica, cercanas al 30%), y las inmunológicas (~15%). La concordancia entre los hallazgos se condice con la baja prevalencia local de VHB y VHC, de aproximadamente 0.77% para el VHB y 0.5-1% para el VHC.

El HCC es un tumor agresivo que asienta > 90% de las veces sobre un hígado enfermo<sup>26</sup>, y la cirrosis su principal factor de riesgo<sup>20</sup>. Tal es así que los consensos actuales incentivan el tamizaje de HCC mediante ecografía bianual en pacientes cirróticos, portadores VHC con fibrosis avanzada (F3-F4 de la escala METAVIR) y cualquier portador de VHB<sup>19, 27, 28</sup>. En concordancia con esta tendencia, más de la mitad de nuestros pacientes (n:263) fueron detectados mediante seguimiento ecográfico, y solo 3 por metástasis del HCC. Esto se debe probablemente a

la alta letalidad del HCC, a su crecimiento local expansivo y enfermedad hepática concomitante, que hacen a las manifestaciones locales o secundarias a la cirrosis una forma de presentación mucho más frecuente que la metástasis. El porcentaje considerable de diagnósticos incidentales (12%), y presencia de una masa abdominal ("otros", 18%), se relaciona con el 32% de HCC que se asentó sobre hígado no cirrótico. Estos no fueron diagnosticados en contexto de tamizaje, dado que no presentaban una indicación formal para el mismo.

A pesar de su elevada prevalencia mundial, las terapias actuales aún distan de lograr controlar efectivamente al HCC. La relación muerte/caso incidente es aproximadamente 0.9<sup>9,29</sup>, indicando una alta letalidad. Los motivos son varios, el principal probablemente sea la enfermedad hepática avanzada. Esta condiciona la posibilidad de la multifocalidad o tumores de *novi*, y limita las opciones terapéuticas, debido a la imposibilidad de realizar grandes resecciones en pacientes con función hepática deteriorada, o la contraindicación de embolizaciones en trombosis/cavernomatosis portal. El trasplante hepático, considerado el "tratamiento de oro" para el HCC en pacientes cirróticos, se encuentra limitado por la escasez de donantes. Múltiples estudios han demostrado que el beneficio del trasplante pasa a ser menor a medida que la carga tumoral aumenta, por lo que hoy en día se utilizan distintos criterios como los de Milán, UCSF o Hong Kong para definir la elegibilidad de un paciente para el trasplante hepático. El sistema de estadificación más validado y utilizado a nivel mundial continúa siendo en la actualidad el BCLC<sup>30</sup>. Este considera la carga tumoral, función hepática y estado funcional. No solo clasifica en distintos estadios, sino que también sugiere el tratamiento adecuado según las variables mencionadas. Se puede observar que los resultados de supervivencia y tiempo libre de enfermedad de nuestra serie se condicionan en gran medida con las estimativas realizadas por los estadios del BCLC: Estadios iniciales (BCLC 0-A) más de 5 años de mediana de supervivencia, estadios intermedios (BCLC B) ~ 20-30 meses, estadios avanzados (BCLC C) 8-10 meses y terminal (BCLC D) 3 meses<sup>26</sup>. El manejo en nuestro centro fue realizado según las recomendaciones nacionales e internacionales, utilizando el sistema BCLC. Es importante tener en cuenta que las discrepancias reportadas en la supervivencia según BCLC entre nuestro grupo y los resultados globales se relacionan con la posibilidad de acceder al tratamiento ideal para cada estadio. Al comparar según tipo de tratamiento (tratamiento curativo para BCLC 0-A, no curativo para BCLC B-C y tratamiento paliativo BCLC-D), los números reportados por nuestro grupo se asemejan mucho a aquellos a nivel global.

Una publicación reciente de nuestro grupo muestra los resultados de la cohorte cirrótica de 49 pacientes

resecaados<sup>31</sup> en este lapso temporal. De éstos, solo el 39% estaba dentro de criterios de Milán y el 47% dentro de los UCSF. Aun así, los resultados son comparables con los sugeridos por BCLC y en consonancia con diversos estudios que defienden la ampliación e inclusión de pacientes con mayor carga tumoral a la resección<sup>32-34</sup>.

Un punto a destacar es el de los resultados de supervivencia y tiempo libre de enfermedad para aquellos pacientes que recibieron TH, RFA o RQ. Se puede observar que el grupo de RQ tuvo mayor índice de recaída que aquel grupo de RFA. Es importante tener en cuenta que los resultados internacionales avalan la RFA para tumores de hasta 3 cm, con resultados óptimos para aquellos nódulos < 2 cm (BCLC-0), pero que, en líneas generales, los mejores resultados se alcanzan con la RQ<sup>36-38</sup>. Las diferencias encontradas entre lo reportado por nuestro grupo y los datos a nivel global probablemente correspondan a las diferencias en el tamaño tumoral total (promedio de 70.65 mm para el grupo de RQ vs. 46.62 mm para el grupo de RFA), y en la cantidad de pacientes con invasión vascular (44.7% en el grupo de RQ vs. 6.9% para el grupo de RFA), factores bien documentados como los de mal pronóstico para la recidiva. El grupo planea publicar resultados específicos de RFA y RQ para pacientes con tumores < 3 cm en otra instancia.

De aquellos clasificados como "BCLC intermedios", solamente el 10% fue tratado con esquemas con intención curativa. De estos 15 pacientes, seis recibieron un trasplante hepático, mediante algún tipo de "terapia neoadyuvante" a modo de *downstaging*. Este método ha sido validado por grandes cohortes que demostraron resultados de supervivencia global y libre de enfermedad, similares a los que tuvieron originalmente tumores dentro de criterios de Milán<sup>39</sup>. En la actualidad la AASLD<sup>40</sup> solamente avala el *downstaging* para aquellos dentro de criterios UCSF<sup>20</sup>. Los pacientes restantes fueron discutidos en ateneo interdisciplinario, y la decisión fue tomada en base a que eran tumores *borderline* criterios de Milán.

En aquellos pacientes con HCC sobre hígado no cirrótico, la ausencia de enfermedad hepática clínicamente significativa es un factor clave para la estrategia terapéutica, que suele ser la RQ. A pesar de presentarse en un hígado sano, el HCC en estos pacientes suele ser de mal pronóstico, debido a que el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad<sup>41</sup>. Esto se ve reflejado en nuestra serie, con tamaño tumoral mayor en pacientes no cirróticos vs. los cirróticos (120 mm vs. 63 mm) y un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados en contexto de hallazgo incidental o síntomas inespecíficos, comparado al grupo de cirróticos (32% y 39% vs. 6% y 5% respectivamente). Hay varias series en consonancia con nuestros reportes, mostrando el pronóstico ominoso del HCC, incluso en aquellos pacientes sin cirrosis. Wörns

y col.<sup>42</sup> en 2012 analizaron una cohorte de 105 pacientes, similar a la nuestra, reportando una supervivencia global de 66%, 47% y 29% a 1, 3 y 5 años, sin discriminar por grupo de tratamiento. Smoot y col.<sup>43</sup> reportaron supervivencia a 1 y 5 años de 84.6% y 38.4% respectivamente, en pacientes resecaados, muy similar a aquellos reportados por nuestro grupo. Por último, Gianini y col.<sup>44</sup> en 2013 reportaron una supervivencia global en 54 pacientes no cirróticos de múltiples centros en Italia: 66% al año, 41% a los 3, y 23% a los 5 años.

Según la Agencia Internacional para el Estudio del Cáncer (IARC), la incidencia cruda de HCC en la Argentina es de 5.4 por 100 000 habitantes<sup>45</sup>, con una incidencia estandarizada (ASR) de 3.7 por 100 000 habitantes. La tasa cruda en nuestra serie para pacientes afiliados al PS-HIBA es prácticamente idéntica a la registrada en la IARC (Tabla 5). Al estandarizar nuestra serie, se observa una incidencia menor (2.15/100 000 habitantes). La población afiliada al PS-HIBA responde al formato de una pirámide invertida: predomina la población envejecida y una franca asimetría a favor del sexo femenino en los estratos más añosos. Otro factor importante es que la gran mayoría de la población afiliada al PS-HIBA corresponde a pacientes de CABA y sus alrededores (Área metropolitana de Buenos Aires) y de ingresos medios. Por ende, es esperable que la población de afiliados del PS-HIBA no represente de forma fidedigna a todo el país. Otra diferencia con los valores informados por la IARC es que estos incluyen a todos los tumores hepáticos primarios, por ende, es probable que haya un sobre registro al tomar estos valores para comparar con el HCC.

Los autores consideran como fortalezas de este estudio por un lado el alto número de pacientes, teniendo en cuenta la relativa baja prevalencia del HCC en nuestro medio. Al ser un centro nacional de referencia es frecuente recibir enfermedades de alta complejidad, incluidos aquellos pacientes cirróticos que deben ser evaluados para un eventual trasplante hepático. Otra fortaleza yace en la cantidad y calidad de información disponible. Al ser un trabajo interdisciplinario que se desarrolló en un lapso de aproximadamente tres años se logró recabar gran cantidad de datos.

Sin embargo, no está libre de debilidades. La principal es su naturaleza retrospectiva que determina tanto un sesgo de información, como un sesgo de seguimiento. Varios pacientes fueron excluidos por datos insuficientes. Muchos no contaban con los recursos económicos para llevar a cabo su tratamiento y/o seguimiento en nuestra institución, y no es raro que luego del diagnóstico o tratamiento continúen sus controles en otros centros de CABA o de provincias. La pérdida de seguimiento en aquellos que realizaron tratamiento paliativo o no reali-

zaron tratamiento fue significativa, dejando en evidencia el posible sesgo de seguimiento en los que sabemos que el mismo fue pobre. Se intentó corregir este sesgo mediante comunicación telefónica para minimizar la pérdida de información.

El HCC es un tumor complejo, de biología agresiva. Su mal pronóstico radica fundamentalmente en la cirrosis, que condiciona por un lado la posibilidad de multicentricidad y recaída, y por otro lado limita las posibilidades terapéuticas. A pesar de numerosos estudios retrospectivos y prospectivos con el fin de estudiar y tratar al HCC, aún presenta mal pronóstico, con bajas posibilidades de curación. La mejor oportunidad yace en la prevención primaria de la cirrosis mediante la reducción de los factores de riesgo (virales y metabólicos principalmente), y en el tamizaje de pacientes con riesgo aumentado con el fin de detectar precozmente la enfermedad, en estadios que posibiliten su curación.

Si bien existen estudios nacionales que describen principalmente la etiología del HCC, en este trabajo se analiza de manera holística a esta enfermedad, con un buen tamaño muestral y abarcando todas las esferas de su etiología, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El mismo pone en evidencia aspectos positivos, como por ejemplo los resultados alentadores en referencia al tratamiento, que están en consonancia con aquellos comunicados a nivel global, así como también aspectos a mejorar, como la necesidad de creación de bases de datos prospectivas y centros especializados en el manejo del HCC a nivel nacional, y/o políticas sanitarias que busquen reducir activamente la incidencia de cirrosis y HCC. Es nuestra esperanza que este trabajo sirva para incrementar la visibilidad y resaltar la importancia de esta afección a nivel nacional.

**Agradecimientos:** Este estudio forma parte del proyecto "Estudio epidemiológico de pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en un Hospital Universitario de alta complejidad durante un período de 12 años" que obtuvo por concurso la Asignación de Asistencia Financiera IV del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. International Agency for Research and Cancer. World Health Organization. En: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; consultado septiembre 2021.
2. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer* 2020; 147: 317-30.
3. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.

4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
5. Sho T, Suda G, Ogawa K, et al. Early response and safety of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in patients who do not meet IMbrave150 eligibility criteria. *Hepatol Res* 2021; 51: 979-89.
6. Iwamoto H, Shimose S, Noda Y, et al. Initial experience of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 2786.
7. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, et al. Atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: early clinical experience. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022; 5: e1464.
8. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894-905.
9. Fassio E, Mazzolini G, Asociacion Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Consenso y guías argentinas para la vigilancia, diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46: 350-74.
10. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (liver imaging reporting and data system): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS management working group and future directions. *Hepatology* 2015; 61: 1056-65.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
12. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-55.
13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301-14.
14. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-93.
15. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85.
16. Fassio E, Míguez C, Soria S, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39: 47-52.
17. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European association for the study of the liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
18. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-64.
19. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
20. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
21. 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.
22. 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* 2007; 47: 97-104.
23. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 638-44.
24. Bruix J, Ayuso C. Diagnosis of hepatic nodules in patients at risk for hepatocellular carcinoma: LI-RADS probability versus certainty. *Gastroenterology* 2019; 156: 860-2.
25. Fassio E, Diaz S, Santa C, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol* 2010; 9: 63-9.
26. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 1-28.
27. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends. *J Hepatol* 2020; 72: 250-61.
28. Song P, Feng X, Zhang K, et al. Screening for and surveillance of high-risk patients with HBV-related chronic liver disease: promoting the early detection of hepatocellular carcinoma in China. *Biosci Trends* 2013; 7: 1-6.
29. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, 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.
30. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
31. Calderon F, Masino E, Caram L, et al. Short-and-long-term outcomes of hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic liver parenchyma. En: <https://wrightacademia.org/articles/jscr/jscr-1-003.php?jid=jscr>; consultado mayo 2021.
32. Tsilimigras DI, Bagante F, Moris D, et al. Recurrence patterns and outcomes after resection of hepatocellular carcinoma within and beyond the Barcelona clinic liver cancer criteria. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 2321-31.
33. Wada H, Eguchi H, Noda T, et al. Selection criteria for hepatic resection in intermediate-stage (BCLC stage B) multiple hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016; 160: 1227-35.
34. Tsilimigras DI, Bagante F, Moris D, et al. Defining the chance of cure after resection for hepatocellular carcinoma within and beyond the Barcelona clinic liver cancer guidelines: a multi-institutional analysis of 1.010 patients. *Surgery* 2019; 166: 967-74.
35. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61: 1968-77.
36. Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007; 17: 684-92.
37. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-12.
38. He Z, Xiang P, Gong J, Cheng N, Zhang W. Radiofrequency ablation versus resection for Barcelona clinic liver cancer very early/early stage hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 295-303.

39. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Guía de práctica clínica sobre la prevención, vigilancia, diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. En: <https://www.sahe.org.ar/es/attachment/show/45>; consultado febrero 2022.
40. Liu Y, Li H, Ye N, et al. Non-cirrhotic liver is associated with poor prognosis of hepatocellular carcinoma: a literature review. *Med Sci Monit* 2019; 25: 6615-23.
41. Wörms MA, Bosslet T, Victor A, et al. Prognostic factors and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 718-28.
42. Smoot RL, Nagorney DM, Chandan VS, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Br J Surg* 2011; 98: 697-703.
43. Giannini EG, Marengo S, Bruzzone L, et al. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 164-9.
44. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. En: <http://gco.iarc.fr/today/home>; consultado mayo 2021.

-----

The idea of naïve or innocent observations is philosophers make believe<sup>1</sup>. *La idea de la observación cándida o inocente es una fantasía de los filósofos, dice Medawar. Imposible observar con una mente limpia. La observación siempre incluye hipótesis. La opinión de Medawar está sostenida por la psicología experimental: [...]The essential point is that sensory signals are not adequate for direct or certain perceptions: so intelligent guessing is needed for seeing objects. The view taken here is that perceptions are predictive, never entirely certain, hypothesis of what may be out there<sup>2</sup>. [...]El punto esencial es que las señales sensoriales no son adecuadas para la percepción directa o percepciones ciertas; se necesita de la adivinación inteligente para ver objetos. El punto de vista tomado aquí es que las percepciones son predicciones, nunca enteramente ciertas, hipótesis de lo que puede haber afuera.*

1. Medawar P.B. Hypothesis and Imagination. En: *The Art of the Soluble*. London: Methuen, 1967, p131-55.

2. Gregory RL. *Eye and Brain. The psychology of seeing*. 5th. Edition. Oxford: Oxford UP, 1998, Chapter 1, Vision of vision, p1-13. Hay traducción castellana de ediciones anteriores (Barcelona: Guadarrama, 1965).

En: Barcat JA. Citas con explicaciones. Elogio de la observación. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 89-91