ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Epidemiología y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular

Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma

Ezequiel Mauro[1], Alejandro Forner[2]

[1]Liver Cancer Translational Research Group. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. [2]Unidad de Oncología Hepática. Servicio de Hepatología. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDM). Hospital Clínic. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Centro de Investigación en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las neoplasias malignas más comunes a nivel mundial y representa una causa significativa de mortalidad relacionada con el cáncer. La incidencia de CHC varía geográficamente. Es más alta en regiones con prevalencia elevada de infecciones crónicas por virus de la hepatitis B (VHB), como el sudeste asiático y el África subsahariana. La presencia de hepatopatía crónica avanzada, independientemente de la etiología, constituye el factor predisponente más importante para el desarrollo del CHC. Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de CHC se encuentran las infecciones crónicas por VHB y VHC, que son responsables de la mayoría de los casos a nivel mundial. Además, el consumo excesivo de alcohol y la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática se han identificado como factores de riesgo en aumento. En este capítulo revisaremos los aspectos más relevantes de la epidemiología del CHC.

Palabras clave:
Carcinoma hepatocelular. Epidemiología. Factores de riesgo. Prevención.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies worldwide and represents a significant cause of cancer-related mortality. The incidence of HCC varies geographically, being highest in regions with a high prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infections, such as Southeast Asia and sub-Saharan Africa. The presence of advanced chronic liver disease, regardless of etiology, constitutes the most important predisposing factor for the development of HCC. Among the most significant risk factors for the development of HCC are chronic infections with VHB and hepatitis C virus (HCV), which are responsible for the majority of cases worldwide. Additionally, excessive alcohol consumption and metabolic dysfunction associated with liver disease have been identified as increasing risk factors. In this chapter, we will review the most relevant aspects of the epidemiology of HCC.

Keywords:
Hepatocellular carcinoma. Epidemiology. Risk factors. Prevention.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Mauro E, Forner A. Epidemiología y factores de riesgo del carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(2):55-61

DOI: 10.20960/revcancer.00111

Correspondencia:
Alejandro Forner. Consultor 1 Hepatología. Hospital Clínic. C/ Villarroel, 170. Escala 9-11, 4.ª planta. 08036 Barcelona
e-mail: aforner@clinic.cat

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más comúnmente diagnosticado y la tercera causa más frecuente de muertes relacionadas con el cáncer a nivel mundial. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se reportaron aproximadamente 905 677 nuevos casos de cáncer de hígado, con una mortalidad anual de 830 180 (1). La mayoría de los pacientes con CHC tienen cirrosis subyacente relacionada con factores de riesgo etiológicos establecidos, incluyendo la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB), la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ALD) o la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática (MASLD). Otros factores de riesgo menos comunes incluyen la hemocromatosis hereditaria, la colangitis esclerosante primaria, la colangitis biliar primaria, la hepatitis autoinmune y otras hepatopatías crónicas (2). La evidencia epidemiológica también indica asociaciones entre exposiciones ambientales, como la aflatoxina, el tabaquismo y la contaminación del aire, y un mayor riesgo de CHC. En consecuencia, la epidemiología del CHC refleja la prevalencia de estos factores etiológicos de riesgo. En este sentido, los datos del estudio de la carga global de enfermedades sugieren que el 41,0 % de los casos de CHC diagnosticados en 2019 estaban relacionados con la infección por VHB, el 28,5 % con la infección por HCV, el 18,4 % con ALD, el 6,8 % con MASLD y el 5,3 % con otros factores de riesgo menos comunes (3). En los últimos años, hemos presenciado cambios epidemiológicos significativos en los factores de riesgo del CHC impulsados por el aumento de la obesidad, las modificaciones en los patrones de consumo de alcohol (que afectan a la prevalencia de la ALD y de la MASLD, respectivamente), la implementación de programas nacionales de vacunación contra el VHB y la introducción de agentes antivirales de acción directa (DAA), que logran tasas de curación superiores al 95 %, independientemente del estadio de la enfermedad. Se estima que en las próximas décadas habrá una progresiva disminución de los casos asociados a infecciones víricas y será la obesidad y el consumo de alcohol los principales factores de riesgo de CHC. En este capítulo discutiremos la epidemiología del CHC, incluyendo la evolución de los factores de riesgo y las estrategias de prevención del CHC (Tabla I).

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La incidencia y la prevalencia del VHB muestran una considerable variación geográfica. La estrategia global de hepatitis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece un compromiso para disminuir la incidencia y la mortalidad de la hepatitis viral en un 90 % y 65 %, respectivamente. En un informe de la OMS de 2020, la prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) fue más alta en la región africana (cercana al 7,5 % de toda la población), seguida de la región del Pacífico Occidental (6 %), muy lejana de las prevalencias reportadas en nuestro país (0,1-0,4 %) (4). Como resultado, África y Asia tienen tasas más altas de CHC asociado al VHB en comparación con Europa y Norteamérica.

Los programas nacionales de inmunización universal son efectivos para reducir la incidencia de CHC debido al VHB y ejemplifican el éxito de la prevención primaria como estrategia más coste-eficaz para reducir la mortalidad del CHC (5,6). Las personas con infección crónica por VHB presentan un riesgo significativamente elevado de morbi-

Tabla I. Niveles de prevención del carcinoma hepatocelular (CHC) y estrategias principales

Nivel de prevención	Objetivo principal	Estrategias claves	Impacto comprobado
Primaria	Evitar la exposición a factores de riesgo	Vacunación universal contra VHB Cambios en el estilo de vida, abstinencia de alcohol y tabaco, control de factores de riesgo metabólicos Café	Impacto probado en la reducción de la incidencia en poblaciones vacunadas
Secundaria	Detectar precozmente lesiones o intervenir en estados de riesgo	Cribado semestral con ecografía/AFP Terapia antiviral para el VHB y/o el VHC Potencial uso de quimioprevención (aspirina, estatinas, metformina y agonistas GLP-1)	Impacto probado en la mejora de la mortalidad asociada a cáncer con cribado y con el tratamiento antiviral
Terciaria	Reducir recurrencia y mejorar la supervivencia postratamiento	Tratamiento antiviral tras la terapia curativa para el CHC	Impacto probado en la disminución de la mortalidad en pacientes con erradicación viral

lidad y mortalidad por enfermedades hepáticas, lo que incrementa su probabilidad de desarrollar CHC. El VHB es un virus oncogénico capaz de causar CHC en ausencia de cirrosis debido a su actividad mutagénica (7). Múltiples estudios han demostrado que la replicación del VHB incrementa el riesgo de CHC (7). Asimismo, el tratamiento con análogos de nucleótidos (tenofovir y entecavir) se asocia con una reducción significativa del riesgo de desarrollar CHC (8,9). Sin embargo, el tratamiento con análogos no elimina de forma completa el riesgo de CHC, especialmente en pacientes con cirrosis, en los que incluso una muy baja carga viral (< 2000 UI/mL) supone un aumento de riesgo de CHC (HR: 2,20) comparado con pacientes con ADN del VHB indetectable (10). Existen múltiples marcadores que predicen el riesgo de desarrollo de CHC, entre los cuales destaca el PAGE-B, validado en población caucásica bajo tratamiento antiviral. Un valor de PAGE-B > 10 predice una incidencia acumulada de CHC a 5 años cercana al 4 %, mientras que un PAGE-B > 18 se asocia con una incidencia acumulada del 17 % a 5 años (11,12). El uso de marcadores como PAGE-B permiten personalizar las estrategias de vigilancia en pacientes con VHB bajo tratamiento antiviral, identificando a aquellos con muy bajo riesgo de desarrollar CHC, en quienes el cribado no sería necesario, y enfocando los esfuerzos en los pacientes de alto riesgo, en los que la vigilancia resulta coste-efectiva.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La prevalencia de anticuerpos frente al VHC en la población general en España es del 0,85 % (IC 95 %, 0,64-1,08 %), mientras que la prevalencia de infección activa por VHC fue del 0,22 % (IC 95 %, 0,12-0,32 %) (13). Datos recientes sugieren que España es de los pocos países que están en camino de alcanzar el objetivo de la OMS de una reducción del 80 % para 2030. Se estima que el 20 % de los individuos con infección crónica por VHC desarrollan cirrosis hepática en 20-30 años, y según las estimaciones del GBD de 2019, la infección por el VHC es la responsable de aproximadamente el 28,5 % de los casos de CHC a nivel mundial (3).

La prevención se basa fundamentalmente en evitar la trasmisión, en particular por vía parenteral a través de transfusión de hemoderivados o agujas contaminadas. La introducción de los antivirales de acción directa (AAD) ha permitido alcanzar tasas de RVS superiores al 95 %, con mínimos efectos adversos, lo que ha reducido las hospitalizaciones, la mortalidad por enfermedad hepática y la incidencia de CHC por VHC. La RVS se asocia con una disminución significativa del riesgo de CHC, regresión de la cirrosis y mejora de la fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes (14,15). Además, en pacientes con CHC, la obtención de RVS tras el tratamiento con AAD ha demostrado una notable reducción de la mortalidad (16-19). La incidencia de CHC en pacientes con cirrosis por VHC se mantiene elevada incluso tras la erradicación viral (16), lo que justifica la continuidad de la vigilancia desde una perspectiva costo-efectiva. La presencia de enfermedad hepática concomitante, factores de estilo de vida, obesidad y diabetes *mellitus* son cofactores de riesgo relevantes para el desarrollo de CHC. Mejorar la predicción del CHC en esta creciente población sigue siendo una prioridad. Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de CHC *de novo* tras la erradicación viral, como el fallo del tratamiento, el consumo de alcohol, la edad avanzada (> 65 años), el sexo masculino, la presencia de cirrosis, el genotipo 3, la diabetes, el síndrome metabólico, un índice MELD alto, niveles bajos de albúmina o plaquetas y niveles elevados de AFP (20-22). Por último, la presencia de nódulos no caracterizables tras la RVS es un factor asociado a mayor riesgo de desarrollo de CHC (23,24).

ABUSO DE ALCOHOL

El consumo crónico de alcohol y el consecuente desarrollo de esteatohepatitis alcohólica (ASH) favorecen la progresión a fibrosis, cirrosis y, en última instancia, incrementan el riesgo de aparición de CHC. La carcinogénesis hepática inducida por el alcohol se debe a varios mecanismos, incluyendo: aumento de acetaldehído, elevación de CYP2E1, aumento de especies reactivas de oxígeno, inflamación crónica y alteraciones epigenéticas (25). El alcohol es el factor de riesgo más frecuentemente asociado al CHC en España (26). Sin embargo, su impacto sobre el riesgo de desarrollo de CHC está mal definido, ya que los estudios disponibles se basan en datos de consumo autodeclarados y carecen de biomarcadores objetivos que permitan cuantificar con precisión las cantidades y los patrones de ingesta, lo que representa una limitación metodológica relevante. Un metaanálisis demostró que el riesgo de CHC asociado al consumo de alcohol es dosis-dependiente (HR: 1,16) (27), mientras que otro metaanálisis evidenció que la abstinencia reduce el riesgo de CHC en un 6-7 % anual, aunque serían necesarias más de dos décadas de abstinencia para equiparar el riesgo al de quienes nunca han consumido alcohol en presencia de cirrosis establecida (28). Aunque algunos estudios han sugerido que el consumo activo de alcohol se asocia a un menor riesgo de CHC, este hallazgo se explica por la mayor mortalidad general en estos pacientes. Los pacientes con CHC de etiología alcohólica suelen ser diagnosticados en fases más avanzadas, en el contexto de cirrosis descompensada, y con menor frecuencia

en el marco de programas de vigilancia en comparación con aquellos de etiología viral (25). En consecuencia, a pesar de las potenciales incertidumbres existentes, existen múltiples razones para recomendar la abstinencia de alcohol, en especial en escenarios en los que existe la presencia de otros cofactores de riesgo para el desarrollo de CHC.

DISFUNCIÓN METABÓLICA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD HEPÁTICA (MASLD)

La disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática (MASLD), anteriormente conocida como *enfermedad hepática grasa no alcohólica,* constituye la nueva clasificación etiológica, cuya historia natural se extiende desde la esteatosis simple hasta la enfermedad hepática descompensada. Los pacientes con esteatosis hepática más al menos un factor de riesgo cardiometabólico son diagnosticados con MASLD (29). La MASLD afecta a millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia global de aproximadamente el 32 % (IC 95 %, 29,9-34,9) (30), y se prevé que esta prevalencia vaya aumentando en los próximos años, impulsada principalmente por hábitos de vida poco saludables. Este aumento será mayor en países como Estados Unidos, donde se prevé que el incremento llegue a un 130 % (10 820 casos en 2016, que se incrementarán a 24 860 en 2030) (31).

La presencia de MASLD conlleva un riesgo significativo de progresión a cirrosis y CHC. La ingesta excesiva de calorías, carbohidratos y grasas promueve la lipogénesis hepática y favorece el desarrollo y la progresión de MASLD. La obesidad y la resistencia a la insulina inducen una alteración del metabolismo lipídico y una inflamación crónica de bajo grado, que crean un entorno propicio para la carcinogénesis (32). Se estima que hasta el 5 % de MASLD progresa a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) con fibrosis avanzada o cirrosis (31), con una tasa de CHC de 5,29 por cada 1000 personas-año (32). Aunque esta progresión es multifactorial, los principales contribuyentes parecen ser el entorno inmunológico, la presencia de mutaciones germinales de alto riesgo (como PNPLA3), el microbioma intestinal y los comportamientos de estilo de vida de riesgo (32). En este sentido, la presencia de diabetes de tipo 2 se identificó como el factor de riesgo independiente más relevante para el CHC en pacientes con MASLD (33). Aunque la cirrosis representa un factor de riesgo mayor para el desarrollo de CHC en el contexto de MASLD, se estima que hasta un 40 % de los casos de CHC-MASLD podrían surgir en ausencia de cirrosis, lo que resalta la complejidad de su historia natural y la necesidad de caracterizar el riesgo en esta subpoblación de pacientes (34). Lamentablemente, en la actualidad no existen datos fiables sobre cuál es la incidencia anual de CHC en pacientes con MASLD sin cirrosis, dado que toda la información disponible proviene de estudios retrospectivos, en los que el objetivo primario no era la detección de CHC (35). Con los datos actuales, la incidencia de CHC en pacientes sin cirrosis no justifica recomendar el cribado de CHC en esta población (36).

TÓXICOS AMBIENTALES

Las aflatoxinas son micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus,* especialmente *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus.* Estas toxinas contaminan alimentos como el maíz, el arroz y los frutos secos, y su ingestión puede llevar a una enfermedad conocida como aflatoxicosis. La aflatoxina B1 (AFB1) es la más potente y está estrechamente relacionada con el desarrollo del CHC. La AFB1 puede inducir mutaciones en el gen supresor de tumores p53, específicamente en el codón 249, lo que contribuye a la génesis de tumores hepáticos (37). Estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición a aflatoxinas incrementa el riesgo relativo de CHC en 3,3 veces en hígados sanos. No obstante, cuando esta exposición se combina con la infección por VHB, el riesgo relativo de desarrollar CHC se eleva hasta 59 veces, lo que evidencia un efecto sinérgico entre ambos factores (38). Las regiones con alta incidencia de CHC, como el sudeste asiático y algunas áreas de África, suelen tener una prevalencia elevada de aflatoxinas y VHB. La contaminación de alimentos por aflatoxinas es un problema significativo en estas regiones, exacerbado por prácticas agrícolas deficientes y condiciones de almacenamiento inadecuadas. La implementación de medidas de control y de regulación para reducir la exposición a aflatoxinas es crucial para disminuir la incidencia de CHC (39).

La asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de CHC se ha evidenciado en un metaanálisis que incluyó 38 estudios de cohortes y 58 estudios de casos y controles. Sin embargo, solo un número limitado de estos estudios se centró específicamente en pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica (40). Un estudio más reciente reportó un HR ajustado de 1,63 (IC 95 %: 1,01-2,63) para el riesgo de CHC en fumadores actuales en comparación con personas que no habían fumado nunca (41). Por tanto, aunque el impacto del tabaquismo sobre el riesgo de CHC en pacientes con cirrosis no está completamente definido, existen múltiples razones clínicas para recomendar la suspensión del tabaquismo en esta población.

La contaminación del aire es otro factor medioambiental significativo asociado al CHC. La exposición a contaminantes atmosféricos, como las partículas finas (PM2.5)

y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades hepáticas crónicas y CHC. Estos contaminantes pueden inducir estrés oxidativo y daño celular en el hígado, lo que favorece la carcinogénesis (42). Estudios recientes han encontrado una asociación entre la exposición prolongada a altos niveles de contaminación del aire y un aumento en la incidencia de CHC (43). Un estudio molecular reciente llevado a cabo en Mongolia, el país con la mayor incidencia de CHC a nivel mundial, identificó características genómicas y transcriptómicas distintivas en esta población. Se observó una elevada carga mutacional y una firma mutacional específica, asociada a la exposición ambiental a dimetilsulfato, un agente carcinógeno derivado de la combustión de carbón. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que, además de los factores tradicionales, como la infección viral, agentes ambientales locales pueden desempeñar un papel sustancial en el riesgo de CHC en regiones de alta incidencia (44). La relación entre el uso de sartenes antiadherentes y el carcinoma hepatocelular (CHC) ha sido objeto de debate. Las sartenes antiadherentes están recubiertas con politetrafluoroetileno (PTFE), conocido comúnmente como teflón. Aunque el teflón en sí no es reactivo ni dañino para el ADN, lo que es crucial para la formación de cáncer, la preocupación se centra en otros compuestos químicos utilizados en la fabricación de estos utensilios, como el ácido perfluorooctanoico (PFOA). El PFOA es un compuesto químico que se ha asociado con varios problemas de salud, incluyendo ciertos tipos de cáncer. Estudios han sugerido que la exposición a altos niveles de PFOA puede estar relacionada con un mayor riesgo de cáncer de riñón y de testículos (45). Sin embargo, la evidencia sobre la relación directa entre la exposición a contaminantes ambientales y el riesgo de CHC sigue siendo limitada. Un estudio caso-control anidado, que incluyó a 50 pacientes con CHC y 50 controles sanos, mostró que niveles elevados de ácido perfluorooctano sulfónico (PFOS) (> 55 µg/L) se asociaron con un aumento de 4,5 veces en el riesgo de CHC (OR 4,5; IC 95 %: 1,2-16,0) (46).

CAFÉ Y CARCINOMA HEPATOCELULAR

El efecto preventivo del café en el CHC se ha explorado en múltiples estudios observacionales. En 2013, Bravi y cols. publicaron un metaanálisis que incluía 16 estudios y 3153 casos de CHC que mostraron un efecto protector dosis dependiente (47). Estos hallazgos fueron validados en un nuevo metaanálisis que adicionalmente analizó el efecto del té verde. Se analizaron un total de 32 estudios, lo que mostró que un mayor consumo de café (RR = 0,53; IC 95 %, 0,47-0,59; I^2 = 0,0 %) o de té verde (RR = 0,80; IC 95 %, 0,67-0,95; I^2 = 72,30 %) puede estar asociado con un menor riesgo de CHC (48). Aunque la evidencia sugiere que el café reduce el riesgo de CHC, es importante remarcar que la evidencia proviene de estudios observacionales, que son difíciles de interpretar causalmente. No obstante, no existe evidencia de que el consumo de café sea perjudicial en pacientes con enfermedad hepática, e incluso podría recomendarse (36).

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Los beneficios del uso de intervenciones farmacológicas para reducir el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis siguen siendo inciertos. Aunque un metaanálisis reciente concluyó que el uso de estatinas previene el desarrollo de CHC, la alta heterogeneidad entre los estudios incluidos limita la solidez de esta conclusión (49). Un estudio observacional con diseño de ensayo emulado realizado en Dinamarca reportó que el uso continuo de estatinas durante cinco años se asoció a una reducción del 33 % en el riesgo de CHC; sin embargo, los propios autores señalaron que únicamente un ensayo clínico aleatorizado podría confirmar una relación causal. Más recientemente, un estudio observacional que incluyó a 16 501 pacientes con enfermedad hepática (3610 usuarios de estatinas y 12 891 no usuarios) evidenció que los usuarios de estatinas presentan una incidencia acumulada, significativamente menor de CHC a 10 años (3,8 % frente a 8,0 %) y descompensación hepática (10,6 % frente a 19,5 %) en comparación con los no usuarios (50). Por lo tanto, los datos actuales sobre el uso de estatinas no permiten hacer recomendaciones concluyentes.

Varios estudios observacionales y algunos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la aspirina tiene un efecto quimiopreventivo en diversos tipos de cáncer. El impacto en el CHC sigue siendo incierto. A pesar de la existencia de estudios positivos, la falta de información sobre el estado de VHB y VHC de los participantes y el hecho de que los hombres representaron la mayor proporción de usuarios de aspirina limita la interpretación de los resultados (51). Un estudio observacional restringido a pacientes con cirrosis relacionada con el alcohol utilizó un diseño de ensayo emulado y concluyó que la aspirina no afecta al riesgo de CHC (52).

En el contexto de la quimioprevención del CHC se ha evaluado el impacto del uso de metformina. Un metaanálisis que incluyó tres estudios con un total de 125 458 pacientes no encontró una asociación significativa entre el uso de metformina y la reducción del riesgo de CHC (HR 0,57; IC 95 %, 0,31-1,06) (53). Por otro lado, los agonistas del péptido-1 similar al glucagón (aGLP-1) han mostrado un papel prometedor en la reducción de la acumulación

de grasa, de la inflamación y de la fibrosis en el contexto de MASLD (54). Un estudio retrospectivo que analizó 1 890 020 pacientes diabéticos tratados con aGLP-1 u otros hipoglucemiantes observó que el uso de aGLP-1 se asoció a un menor riesgo de CHC, con *hazard ratios* de 0,20 (IC 95 %, 0,14-0,31), 0,39 (IC 95 %, 0,21-0,69) y 0,63 (IC 95 %, 0,26-1,50) en comparación con insulina, sulfonilureas y metformina, respectivamente (55). Estos resultados deberán confirmarse mediante estudios prospectivos antes de considerar a los aGLP-1 como estrategia preventiva frente al CHC (55).

CONCLUSIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los pocos tipos de cáncer cuya incidencia y mortalidad continúan en aumento a nivel mundial. Los cambios en los patrones epidemiológicos, con una proporción creciente de casos de CHC de etiología no viral tras la introducción de programas de vacunación universal contra el VHB y la disponibilidad de tratamientos eficaces para el VHC, tienen implicaciones relevantes en las estrategias de prevención y de vigilancia. La implementación de estrategias de vigilancia personalizadas, el manejo de comorbilidades como la diabetes y el consumo de alcohol, así como la evaluación de potenciales intervenciones de quimioprevención, son componentes fundamentales para mejorar los resultados a largo plazo en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Fact Sheets by Population-Globocan-IARC. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact sheets population.aspx
2. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. Nat Rev Clin Oncol 2023;20:864-84. DOI: 10.1038/s41571-023-00825-3
3. Liu Y, Zheng J, Hao J, et al. Global burden of primary liver cancer by five etiologies and global prediction by 2035 based on global burden of disease study 2019. Cancer Med 2022;11:1310-23. DOI: 10.1002/cam4.4551
4. Cui F, Blach S, Manzengo Mingiedi C, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:332-42. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7
5. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med 1997;336:1855-9. DOI: 10.1056/NEJM199706263362602
6. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. Gastroenterology 2016;0:21-6.
7. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). Gastroenterol Hepatol 2020;43:559-87. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.03.011
8. Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of Long-term Treatment of Chronic VHB Infection with Entecavir or Other Agents from a Randomized Trial in 24 Countries. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:457-467.e21. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.010
9. Su T-H, Hu T-H, Chen C-Y, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. Liver International 2016;36:1755-64. DOI: 10.1111/liv.13253
10. 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;66:335-43. DOI: 10.1002/hep.28916
11. 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;64:800-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.035
12. Cheuk-Fung Yip T, Lai-Hung Wong G, Wai-Sun Wong V, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2020;72:847-54. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.005
13. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2.o Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
14. Reiberger T, Lens S, Cabibbo G, et al. EASL position paper on clinical follow-up after HCV cure. J Hepatol 2024;81:326-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.007
15. Rodríguez-Tajes S, Pocurull A, Castillo J, et al. Hepatitis C-related cirrhosis will be a marginal cause of hospital admissions by 2025. J Hepatol 2020;73:1360-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.018
16. 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;158:329-37. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005
17. Lockart I, Yeo MGH, Hajarizadeh B, et al. HCC incidence after hepatitis C cure among patients with advanced fibrosis or cirrhosis: A meta-analysis. Hepatology 2022;76:139-54. DOI: 10.1002/hep.32341
18. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. Liver International 2015;35:30-6. DOI: 10.1111/liv.12576
19. Singal AG, Rich NE, Mehta N, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Is Associated with Increased Survival in Patients with a History of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2019;157:1253-63. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.040
20. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:516-25. DOI: 10.1111/apt.14427
21. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology 2018;155:411-21.e4.
22. Alavi M, Janjua NZ, Chong M, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and survival among people with hepatitis C: An international study. J Viral Hepat 2018;25:473-81. DOI: 10.1111/jvh.12837
23. Sanduzzi Zamparelli M, Lens S, Sapena V, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after hepatitis C cure with DAA in a cohort of patients with advanced liver disease. Results from a prospective screening program. J Hepatol 2019;70:e845. DOI: 10.1016/S0618-8278(19)31689-5
24. Mariño Z, Darnell A, Lens S, et al. Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: Relevance of non-characterized nodules. J Hepatol 2019;70:874-84. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.005

25. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. J Hepatol 2019;70:284-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.008
26. Rodríguez 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;149:61-71. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.048
27. Turati F, Galeone C, Rota M, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol 2014;25:1526-35. DOI: 10.1093/annonc/mdu020
28. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. BMC Cancer 2011;11:446. DOI: 10.1186/1471-2407-11-446
29. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 2023;79:1542-56. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003
30. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:851-61. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
31. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatol 2018;67:123-33. DOI: 10.1002/hep.29466
32. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:411-28. DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7
33. Alexander M, Loomis AK, Van Der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: Real-world study of 18 million patients in four European cohorts. BMC Med 2019;17:95. DOI: 10.1186/s12916-019-1321-x
34. 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;63:827-38. DOI: 10.1002/hep.28368
35. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:283-92. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.002
36. Sangro B, Argemi J, Ronot M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2025;82:315-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
37. Cao W, Yu P, Yang KP, et al. Aflatoxin B1: metabolism, toxicology, and its involvement in oxidative stress and cancer development. Toxicol Mech Methods 2022;32:395-419. DOI: 10.1080/15376516.2021.2021339
38. Jin J, Kouznetsova VL, Kesari S, et al. Synergism in actions of VHB with aflatoxin in cancer development. Toxicology 2023;499. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153652
39. Kensler TW, Egner PA, Wang JB, et al. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in aflatoxin endemic areas. Gastroenterology 2004;127:S310-8. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.046
40. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. Int J Epidemiol 2009;38:1497-511. DOI: 10.1093/ije/dyp280
41. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. Hepatology 2023;77:997-1005. DOI: 10.1002/hep.32434
42. Wu X, Zhang X, Yu X, et al. Exploring the association between air pollution and the incidence of liver cancers. Ecotoxicol Environ Saf 2025;290. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.117437
43. Wu HC, Wang Q, Wang LW, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon- and aflatoxin-albumin adducts, hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Lett* 2007;252:104-14. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.12.010
44. Torrens L, Puigvehí M, Torres-Martín M, et al. Hepatocellular Carcinoma in Mongolia Delineates Unique Molecular Traits and a Mutational Signature Associated with Environmental Agents. Clinical Cancer Research 2022;28:4509-20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0632
45. Stevenson ED, Kleinman MT, Bai X, et al. Critical review on PFOA, kidney cancer, and testicular cancer. J Air Waste Manage Assoc 2021;71:1265-76. DOI: 10.1080/10962247.2021.1975995
46. Goodrich JA, Walker D, Lin X, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort. JHEP Reports 2022;4. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100550
47. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1413-21.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.039
48. Yu J, Liang D, Li J, et al. Coffee, Green Tea Intake, and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Nutr Cancer 2023;75:1295-308. DOI: 10.1080/01635581.2023.2178949
49. Zhang J, Fu S, Liu D, et al. Statin can reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2023;35:353-8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002517
50. Choi J, Nguyen VH, Przybyszewski E, et al. Statin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease. JAMA Intern Med 2025. DOI: 10.1001/JAMAINTERNMED.2025.0115
51. Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, et al. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. New Engl J Med 2020;382:1018-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1912035
52. Kraglund F, Christensen DH, Eiset AH, et al. Effects of statins and aspirin on HCC risk in alcohol-related cirrhosis: Nationwide emulated trials. Hepatol Commun 2023;7. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000013
53. Zeng RW, Yong JN, Tan DJH, et al. Meta-analysis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma with statins, aspirin and metformin. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:600-9. DOI: 10.1111/apt.17371
54. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. N Engl J Med 2025. DOI: 10.1056/NEJMOA2413258
55. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, et al. Association of GLP-1 Receptor Agonists and Hepatocellular Carcinoma Incidence and Hepatic Decompensation in Patients with Type 2 Diabetes. Gastroenterology 2024;167:689-703. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.04.029