



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Factores de riesgo para hepatocarcinoma
en pacientes con hepatitis B crónica. Utilidad
del tratamiento antiviral.**

**Risk factors for hepatocarcinoma in
patients with chronic hepatitis B. Utility of
antiviral treatment.**

Alumno:

Francisco Javier Frattini Salguero

Francisnojavier.frattini@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Bendezu Mejia Karla Teresa

Karla.BendezuMejia@UAI.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Factores de riesgo para hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B crónica. Utilidad del tratamiento antiviral.

Risk factors for hepatocarcinoma in patients with chronic hepatitis B. Utility of antiviral treatment.

Autores: Frattini Salguero F, J, Bendezu Mejia K, T.

Resumen

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis B (HBV) es uno de los principales factores de riesgo para Carcinoma hepatocelular (HCC). En el año 2015, se estima que 257 millones de personas padecían hepatitis b crónica y de estas 470 mil murieron por HCC. Por esto es importante establecer factores de riesgo para HCC en pacientes con Hepatitis B Crónica (HBC) que podrían beneficiarse de la terapia antiviral. **Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos de PubMed, Lilacs y Cochrane para identificar estudios publicados desde 2015 hasta diciembre de 2020 para establecer factores de riesgo para el desarrollo de HCC y para la recurrencia de HCC luego de algún tratamiento con intensiones curativas. **Resultados:** 14 estudios incluyendo 66147 pacientes fueron incluidos en esta revisión sistemática. De estos, 6 evalúan desarrollo de HCC y 8 evalúan recurrencia. Se seleccionaron 9 estudios de cohortes retrospectivos, 2 de cohortes prospectivos, 2 estudios controlados y randomizados y un estudio de casos y controles. **Conclusión:** La evidencia mostro que los bajos niveles de albumina, edad avanzada, bajos niveles de plaquetas, las mutaciones C1653T, T1753V y A1762T/G1764A, enfermedad hepática avanzada fueron factores de riesgo para el desarrollo de HCC, altos niveles de HBV-ADN, tumor de tamaño >5cm, niveles elevados de alfa feto proteína, infiltrado linfovascular, lesiones satelitales, son factores de riesgo para recurrencia de HCC y el tratamiento con análogos nucleosidicos/nucleotídicos es un factor protector tanto para el desarrollo como para la recurrencia de HCC.

Palabras Clave: Carcinoma Hepatocelular; Factores de riesgo; Tratamiento antiviral; Entecavir; Tenofovir.

Abstract

Background: Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the main risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC). In 2015, an estimated 257 million people suffered from chronic hepatitis B and of these 470,000 died from HCC. For this reason, it is important to establish risk factors for HCC in patients with Chronic Hepatitis B (HBC) who could benefit from antiviral therapy. **Material and methods:** A systematic review was carried out in the PubMed, Lilacs and Cochrane databases to identify studies published from 2015 to December 2020 to establish risk factors for the development of HCC and for the recurrence of HCC after some treatment with curative intensities. **Results:** 14

studies including 66,147 patients were included in this systematic review. Of these, 6 evaluate the development of HCC and 8 evaluate recurrence. Nine retrospective cohort studies, two prospective cohort studies, two randomized controlled studies, and one case-control study were selected. **Conclusion:** Evidence showed that low albumin levels, advanced age, low platelet levels, C1653T, T1753V and A1762T / G1764A mutations, advanced liver disease were risk factors for the development of HCC, high levels of HBV-DNA, tumor of size > 5cm, elevated levels of alpha fetus protein, lymphovascular infiltrate, satellite lesions, are risk factors for HCC recurrence and treatment with nucleoside / nucleotide analogs is a protective factor for both the development and recurrence of HCC.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Risk factor's; Antiviral therapy; Entecavir; Tenofovir.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (HBV) es uno de los principales factores de riesgo para Carcinoma hepatocelular (HCC). En el año 2015, se estima que 257 millones de personas padecían hepatitis b crónica y de estas 470 mil murieron por HCC. (1) Principalmente afecta a países africanos y la región oeste del pacífico particularmente a China, India y Nigeria. (2) En Argentina se estima que 1 de cada 100mil habitantes es HBsAg positivo con tendencia ascendente, siendo más prevalente en personas entre 20 y 59 años (3). El 50% de las infecciones del HBV se asocia a HCC, el cual es el 6to cáncer más común en el mundo.

La asociación entre HBV y HCC es indiscutida y los mecanismos por los cuales puede desarrollarse esta enfermedad son muy variados. La infección crónica asociada a inflamación y una replicación viral activa resulta en un riesgo aumentado para el desarrollo de HCC. (4) (5) (6) Sin embargo, no todos los pacientes con infección crónica por HBV son candidatos a recibir tratamiento antiviral según las actuales guías (7) (8) y podrían tener un riesgo aumentado para el desarrollo de HCC.

El objetivo de esta revisión sistemática es establecer factores de riesgo para el desarrollo de HCC y la eficacia del tratamiento antiviral con análogos nucleosídicos/nucleotídicos (Nas) en la prevención del desarrollo o recurrencia de HCC en pacientes con infección crónica por HBV.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y criterios de selección:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, LILACS y la Biblioteca Cochrane utilizando la combinación de los siguientes términos: "Hepatitis B", "Hepatocellular carcinoma" y "antiviral therapy". Se utilizó el booleano "AND" para unir los términos en la búsqueda y

posteriormente se aplicó un filtro por fechas desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020.

Los artículos fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes mayores de 18 años con infección crónica por HBV que presenten o no cirrosis y/o HCC; 2) Todos los artículos desde el año 2015 hasta la fecha donde se hable de la relación entre el HCC y los distintos tratamientos antivirales; 3) Pacientes tratados con tratamientos quirúrgicos para HCC asociándolos a los tratamientos antivirales; 4) Pacientes tratados con Sorefenib asociándolos a los tratamientos antivirales; 5) Pacientes con HBV crónico con o sin tratamiento; 6) Pacientes con infección oculta por HBV; 7) Artículos en español, inglés o portugués 8) Artículos que se encontrar en la base de datos de SCI-Hub o que el texto completo fuera gratuito. Los artículos fueron excluidos si cumplían 1 o más de los siguientes criterios: 1) Trabajos realizados en población pediátrica; 2) Pacientes con infección por HBV aguda; 3) Pacientes con hepatitis B resuelta; 4) Reportes de casos únicos; 5) Trabajos que asocien el uso de terapias biológicas con la infección por HBV. 6) Pacientes coinfectados con virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis D (HDV) y virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Se tomaron como tratamientos quirúrgicos a los posibles tratamientos establecidos por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) para el tratamiento de HCC.

Extracción de datos:

La siguiente información fue extraída de todas las publicaciones: año, país o región, tipo de estudio, número de pacientes, tiempo medio de seguimiento, tiempo medio de tratamiento, tratamiento antiviral utilizado, factores de riesgo para desarrollo o recurrencia de HCC, factores protectores para desarrollo o recurrencia de HCC y la incidencia o recurrencia de HCC en el grupo estudiado. Todos los textos, tablas y figuras fueron revisadas para la extracción de información.

Se tomaron los factores de riesgo de cada estudio de los resultados de los análisis multivariantes. En los estudios donde no se realizaron análisis multivariantes se tomaron resultados de los análisis univariantes.

Objetivos:

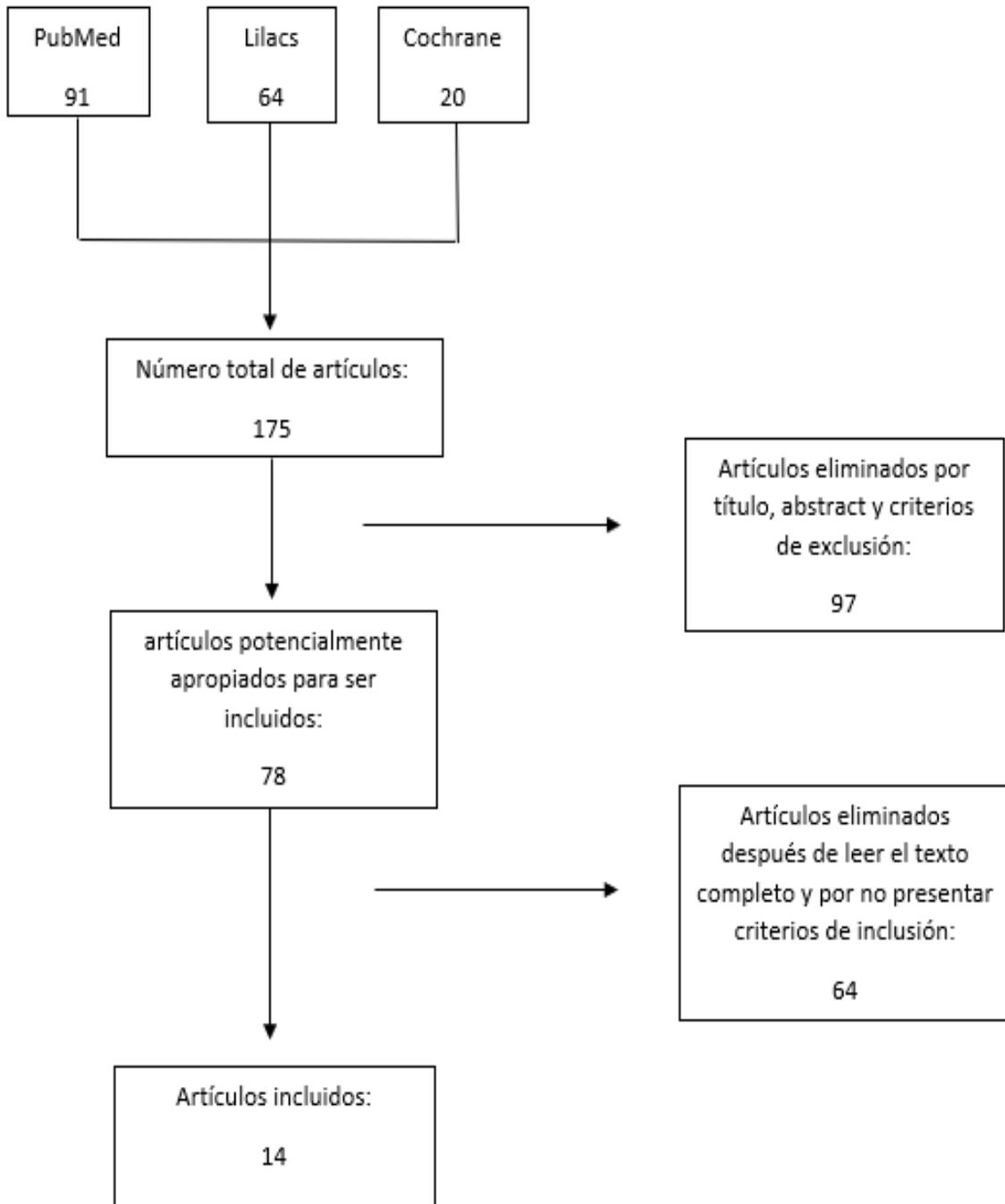
El objetivo de esta revisión sistema es establecer factores de riesgo para el desarrollo de HCC y la eficacia del tratamiento antiviral con análogos nucleosídicos/nucleotídicos en la prevención del desarrollo o recurrencia de HCC en pacientes con infección crónica por HBV.

RESULTADOS

Selección de estudios:

La búsqueda inicial dio un total de 174 resultados entre las 3 bases de datos. Primero se seleccionaron los artículos

Figura 1. Selección de estudios.



según título, abstract y criterios de exclusión eliminándose 97 y dando un total de 78, posteriormente se leyeron los textos completos y se eliminaron 63 por criterios de inclusión y por no aportar información relevante para este trabajo. Finalmente 14 trabajos fueron incluidos en esta revisión sistemática. (fig. 1) Los datos de estos estudios se visualizan en la tabla 1.

Entre todos los estudios, 5 fueron realizados en Corea del sur (9) (10) (11) (12) (13) y 9 en China (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22), se incluyeron un total de 66147

pacientes. Los principales análogos nucleosídicos/nucleotídicos utilizados fueron Lamivudina (LAM) y Entecavir (ETV), seguidos por Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), Adefovir (ADF), Telbivudine (TEL) y Clevudine (CLE). El tiempo medio de seguimiento fue de 12,39 años.

En total se incluyeron 9 estudios de cohortes retrospectivos (9) (14) (10) (15) (11) (12) (13) (18) (20), 2 estudios de cohortes prospectivos (16) (17), 2 estudios

Tabla 1. Características de los estudios seleccionados

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Nº de pacientes
Kim et al.	2017	Corea del Sur	estudio de cohortes retrospectivo	1910
Liu et al.	2019	China	estudio de cohortes retrospectivo	1088
Jun et al.	2018	Corea del Sur	estudio de cohortes retrospectivo	133
Jian et al.	2019	China	estudio de cohortes retrospectivo	1016
Cho et al.	2018	Corea del Sur	estudio de cohortes retrospectivo	607
Ju et al.	2018	Corea del Sur	estudio de cohortes retrospectivo	48365
Yin et al.	2015	China	estudio de cohortes prospectivo	2114
Sohn et al.	2016	Corea del Sur	estudio de cohortes retrospectivo	228
Li et al.	2017	China	estudio de cohortes prospectivo	1200
Sun et al.	2019	China	estudio de cohortes retrospectivo	6688
Hung et al.	2016	China	casos y controles	200
Wong et al.	2016	China	estudio de cohortes retrospectivo	2198
Huang et al.	2015	China	estudio randomizado y controlado	200
Huang et al.	2018	China	estudio randomizado y controlado	200

Autor	Duración del tratamiento	Duración del seguimiento	Farmaco utilizado
Kim et al.	N/a	6 años	LAM,ETV, TDF,ADF,CLE,TEL
Liu et al.	>12 meses	5 años	TDF
Jun et al.	22 meses	N/a	LAM,ADF, ETV,TDF
Jian et al.	N/a	9,2 meses	LAM, ADF, TEL, ETV
Cho et al.	N/a	48,2 meses	LAM,TEL,CLE,ADF,ETV,TDF
Ju et al.	N/a	>5 años	ETV,LAM,CLE
Yin et al.	>48 semanas	8,92 años	LAM,ADF,ETV, TEL
Sohn et al.	60 meses	68,4 meses	ETV, LAM, CLE, ADF y TDF
Li et al.	36 meses	3 años	ETV, LAM, ADF
Sun et al.	416,2 días	2,2 años	ETV, LAM, TEL, ADF
Hung et al.	hasta 6 meses	207 semanas	N/a
Wong et al.	N/a	2,6 años	LAM,ETV,TDF, ADF
Huang et al.	60 meses	60 meses	LAM, ADF,ETV
Huang et al.	60 meses	60 meses	TEL, ETV

N/a: no aclara, LAM: lamivudina, ETV: entecavir, TDF: tenofovir disoproxil fumarato, ADF: adefovir, CLE: clevudine, TEL: Telbivudina

Tabla 2. Factores de riesgo para incidencia o recurrencia de HCC

Autor	Factores de riesgo
Kim et al.	fase inmutolerante sin tratamiento antiviral
Liu et al.	bajos niveles de albumina
Jun et al.	No tratamiento antiviral y RT + TACE
Jian et al.	N/a
Cho et al.	altos niveles de HBV-ADN
Ju et al.	N/a
Yin et al.	sexo masculino, edad (≥ 40 años), cirrosis y mutaciones C1653T, T1753V y A1762T/G1764A
Sohn et al.	tamaño del tumor mas grande, altos niveles de HBV ADN y AFP > 20ng/ml.
Li et al.	edad avanzada, HBV-ADN +, niveles bajos de plaquetas, bajos niveles de ALB y enfermedad hepática avanzada
Sun et al.	Cirrosis, no adherencia al tratamiento antiviral
Hung et al.	HBV-ADN > 20000 UI/ml, permeacion linfovascular, lesiones microsatelitales, AFP > 100 ng/ml
Wong et al.	N/a
Huang et al.	tumor > 5 cm, margen quirurgico < 1 cm, nodulos microsatelitales y trombos en venas microportales
Huang et al.	tumor > 5cm, nodulos satelitales, infiltrado microvascular, scores de Ishak para inflamacion y fibrosis elevados
N/a: no aclara, RT: radioterapia, TACE: quimioembolizacion transarterial, AFP: alfa feto proteina	

Tabla 3. Factores protectores para el desarrollo o recurrencia de HCC

Autor	Factores poprtectores de HCC
Kim et al.	N/a
Liu et al.	tratamiento antiviral con TDF
Jun et al.	N/a
Jian et al.	tratamiento antiviral
Cho et al.	tratamiento con antivirales de alta potencia
Ju et al.	tratamiento prologando con antivirales
Yin et al.	tratamiento antiviral
Sohn et al.	tratamiento antiviral despues de RFA
Li et al.	N/a
Sun et al.	perdida de HBsAg, duracion y adherencia del tto antiviral
Hung et al.	tratamiento antiviral previo a la reseccion
Wong et al.	tratamiento antiviral sobre todo para los que tuvieorn reseccion quirrurgica
Huang et al.	tratamiento antiviral prolongado
Huang et al.	tratamiento antiviral y tumor encapsulado
N/a: no aclara, HCC: Carcinoma hepatocelular, TDF: tenofovir disoproxil fumarato, RFA: ablacion por radiofrecuencia.	

controlados y randomizados (21) (22) y 1 estudio de casos y controles (19).

De los estudios seleccionados, 6 de ellos evalúan incidencia de HCC (9) (14) (12) (16) (17) (18) y 8 recurrencia (10) (15) (11) (13) (19) (20) (21) (22).

Factores de riesgo asociados a incidencia de HCC:

Entre los resultados se vio que la fase inmutolerante sin tratamiento antiviral (9), bajos niveles de albumina (14)

(17), edad avanzada (16) (17), bajos niveles de plaquetas (17), las mutaciones C1653T, T1753V y A1762T/G1764A (16), enfermedad hepática avanzada (17) (16) (18) y la no adherencia al tratamiento antiviral (18) fueron factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de HCC. (tabla 2)

Factores de riesgo asociados a recurrencia de HCC:

Después de evaluar los estudios, los resultados mostraron que la ausencia de tratamiento antiviral, la combinación de radioterapia asociado a quimio embolización transarterial (TACE) (10), altos niveles de HBV-ADN (11) (13) (19), tumor de tamaño >5 cm (13) (21) (22), niveles elevados de alfa feto proteína (AFP) (13) (19), infiltrado linfovascular (19) (22), lesiones satelitales (21) (22) (19), trombos en microvasculatura portal (21) y scores de Ishack para inflamación y fibrosis elevados (22) fueron factores de riesgo para la recurrencia de HCC luego de tratamiento quirúrgico. (tabla 2)

Factores protectores para la incidencia o recurrencia de HCC:

En el análisis se vio que el tratamiento con TDF (14), el tratamiento prolongado con Nas (12) (18) (16), la pérdida de HBsAg y la adherencia al tratamiento antiviral (18) fueron factores protectores para el desarrollo de HCC. Por otro lado, el tratamiento antiviral con Nas (15), sobre todo los de alta potencia (11), el tratamiento con Nas después de ablación por radiofrecuencia (RFA) (13), tratamiento con Nas previo a un tratamiento curativo, sobre todo aquellos que tuvieron resección quirúrgica, (19) (20) y el tratamiento antiviral prolongado (21) (22) fueron factores protectores para la recurrencia de HCC luego de algún tratamiento quirúrgico previo. (Tabla 3)

DISCUSIÓN

En este estudio se definieron varios factores de riesgo tanto como para el desarrollo de HCC como para su recurrencia luego de algún tipo de tratamiento para el mismo

Uno de los principales factores de riesgo descriptos fueron los bajos niveles de plaquetas, que también es mencionado por Sinn et al. (23) en un estudio donde evalúa el riesgo de HCC en pacientes fuera de los criterios de las actuales guías (8) (7) (24) para el tratamiento de pacientes con Hepatitis B crónica (HBC) y que también es utilizado en los scores PAGE-B y PAGE-B modificado (25) (26) para la predicción del desarrollo de HCC en pacientes caucásicos y asiáticos respectivamente. La principal diferencia entre ambos es que en el modificado también agrega como factor de riesgo bajos niveles de albumina que fue otro de los factores de riesgo mencionados en este estudio. A raíz de esto, ¿podría el score PAGE-B modificado

tener una mejor eficacia en la predicción del desarrollo de HCC en pacientes caucásicos por evaluar más factores de riesgo o los bajos niveles de albumina serviría solo en pacientes asiáticos como factor de riesgo?

Otro de los factores de riesgo mencionados fueron las mutaciones C1653T, T1753V y A1762T/G1764A. Li et al. (27) menciona estas mismas mutaciones junto con las mutaciones de la región preS del genotipo C del HBV como los principales factores de riesgo genéticos para HCC.

Por otro lado, tanto la edad avanzada como la enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya son factores de riesgo bien conocidos, siendo este último, el principal para la progresión a HCC (28) (29).

Con respecto a los factores de riesgo para la recurrencia de HCC se nombra a la radioterapia asociada a TACE pero este resultado es subjetivo ya que en el estudio de Jun et al. (10) comparan la reactivación de HBV en pacientes con distintos tratamientos y como se explica en la guía para el tratamiento de HCC de la asociación americana para el estudio de las enfermedades del hígado (AASLD) (28) la TACE y la radioterapia no son tratamientos curativos por lo que el porcentaje de reactivación y de recurrencia de HCC son mayores, sin embargo, Alrashidi et al. (30) demostraron en un estudio en 79 pacientes que la radioterapia combinada con TACE aumenta la supervivencia de los pacientes en comparación a el tratamiento solo con TACE por lo que a pasar de llevar a un mayor porcentaje de reactivación de HBV puede ser beneficioso para algunos pacientes.

Los altos niveles de HBV-ADN fue demostrado por Chen et al. (4) en 2006 que es un factor de riesgo sumamente importante para el desarrollo de HCC, tanto es así que es una de las principales indicaciones para iniciar tratamiento antiviral. Las guías europeas y americanas establecen que debe indicarse tratamiento antiviral para aquellos pacientes que tengan niveles de HBV-ADN > 2000 UI/ml, niveles de ALT por encima de valor normal (40 IU/L) y una biopsia hepática que muestre moderada necroinflamación y/o moderada fibrosis o que los niveles de HBV-ADN sean >20,000 y ALT > x2 UNL (7) (8).

Finalmente, tanto el tamaño del tumor, las lesiones satelitales y el infiltrado vascular son utilizados por los distintos criterios para definir si un paciente es o no candidato para el trasplante hepático. El score más utilizado son los criterios de Milán (31) demostrando un porcentaje libre de recurrencia a los 5 años de un 70%. Sin embargo, otros autores desarrollaron sus propios criterios teniendo resultados muy similares a los criterios de Milán (32) y es así como Zheng et al. (33) en un estudio de 195 pacientes utiliza los criterios de Hangzhou y establece a los altos niveles de AFP como otro factor de riesgo para supervivencia o recurrencia de HCC. A pesar de esto, en este estudio no se estableció un valor a partir del cual se considera un factor de riesgo ya que a pesar de que los estudios seleccionados coincidieran en que los altos valores de AFP fueran factor de riesgo para la recurrencia de HCC, la heterogeneidad entre los mismos y la forma en que ambos evalúan este factor hace imposible la

comparación y por consiguiente la definición de un valor específico.

En relación a los factores protectores, todos los estudios analizados establecieron como factor protector el tratamiento con Nas y los que no lo hicieron (9) (10) (17) fue porque no analizaron factores protectores ya que igualmente tuvieron resultados con menores porcentajes de desarrollo o recurrencia de HCC en los pacientes que recibieron tratamiento con Nas. La eficacia de los Nas en la prevención de HCC ya es ampliamente conocida (34) (35) (36) y no solo ayudan a la disminución de la carga viral del paciente si no que ayudan también a mejorar la función hepática, disminuir la fibrosis y a raíz de esto puede ayudar a los pacientes a entrar en criterios para tratamiento curativo por lo que tendrían una mayor chance de supervivencia. A pesar de todo esto, el tratamiento con Nas, aunque la disminuyan, no elimina la posibilidad de desarrollar HCC, esto se debe a que al día de hoy no existe forma de curar la infección por HBV por su capacidad de integrarse al genoma del hepatocito. (37) (38) (39).

Por supuesto, este estudio tuvo limitaciones. Primero: al haberse utilizado únicamente los artículos encontrados en la base de datos de SCI-HUB o los que fueran de carácter gratuito, pudo ocasionar la pérdida de información posiblemente relevante para este estudio. Segundo: por lo general, en este tipo de revisiones, se utilizan 2 o más autores independientes para la extracción de datos de los distintos estudios, al haberse utilizado 1 solo autor, es posible que se haya perdido estudios o datos posiblemente relevante. Tercero: La gran mayoría de los estudios relacionados a la infección por HBV son realizados en países asiáticos por lo que todos aquellos estudios que no estuvieran dentro de los idiomas comprensibles por los autores (español, inglés, portugués) fueron descartados. Cuarto: La heterogeneidad entre las características de los pacientes de los distintos estudios hace que sea complicado compararlos entre sí, es por esto que los resultados deben ser interpretados muy cautelosamente. En conclusión, bajos niveles de albumina, edad avanzada, bajos niveles de plaquetas, las mutaciones C1653T, T1753V y A1762T/G1764A, enfermedad hepática avanzada fueron factores de riesgo para el desarrollo de HCC, altos niveles de HBV-ADN, tumor de tamaño >5cm, niveles elevados de alfa feto proteína, infiltrado linfovascular, lesiones satelitales, son factores de riesgo para recurrencia de HCC y el tratamiento con Nas es un factor protector tanto para el desarrollo como para la recurrencia de HCC.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor estableció que no existía ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Global Hepatitis Report 2017*. Geneva: World Health Organization. 2017.
2. Schweitzer A, Horn , Mikolajczyk RT, Krause , Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*. 2015 julio; 386.
3. Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Boletín sobre las hepatitis virales en la Argentina. 2019 octubre;(1).
4. Chen J, Zaidi S, Rao S, Chen JS, Phan L, Farci P, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006.
5. Bréchet C. Pathogenesis of Hepatitis B Virus–Related Hepatocellular. *GASTROENTEROLOGY*. 2004 Noviembre; 127(5).
6. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY. HEPATITIS B e ANTIGEN AND THE RISK OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *The New England Journal of Medicine*. 2002 julio; 347(3).
7. American Association for the Study of Liver Diseases. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *AASLD 2018 Hepatitis B Guidance*. 2018; 67(4).
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017.
9. kim G A, Lim Y S, Han S, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut*. 2017 Octubre; 67(5).
10. Jun B G, Kim D Y, Kim S G, et al. Hepatitis B virus reactivation after radiotherapy for hepatocellular carcinoma and efficacy of antiviral treatment: A multicenter study. *PLoS One*. 2018 Julio; 13(7).
11. Cho H, Ahn H, Lee DH, et al. Entecavir and Tenofovir Reduce Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma Recurrence More Effectively than Other Antivirals. *Journal of viral Hepatitis*. 2018; 25(6).
12. Ju Y C, Jun D W, Choi J, et al. Long term outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis B associated decompensated cirrhosis. *World Journal Gastroenterology*. 2018 Octubre; 24(40).
13. Sohn W, Kang TW, Choi SK, et al. Effect of oral antiviral treatment on long-term outcomes of radiofrequency ablation therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Junio; 7(30).
14. Liu K, Choi J, Le A, et al. Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma,

- decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019 Agosto; 50(1037–1048).
15. Jian Z W, Wu X W, Chen Z X, et al. Effect of Nucleos(t)ide Analogs on Patients with Intermediate and Advanced Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019 Febrero; 64(2187–2198).
 16. Yin J, Wang J, Pu R, et al. Hepatitis B virus combo mutations improve the prediction and active prophylaxis of hepatocellular carcinoma: a clinic-based cohort study. *Cancer Prevention Research*. 2015 Septiembre; 8(10).
 17. Li ZQ, Hu CL, Yu P, et al. The development of hepatocarcinoma after long-term antiviral treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B virusinfection: Incidence, long-term outcomes and predictive factors. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017; 41(3).
 18. Sun Y, Zhang Y, Xu Y, et al. Real-world study on clinical outcomes of nucleos(t)ide analogues antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Epidemiology & Infectology*. 2019 Mayo; 147.
 19. Hung IF, Wong DK, Poon RT, et al. Risk Factors and Post-Resection Independent Predictive Score for the Recurrence of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One*. 2016 Febrero ; 11(2).
 20. Wong GL, Tse YK, Chan HL, et al. Oral nucleos(t)ide analogues reduce recurrence and death in chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016 Febrero; 43(7).
 21. Huang G, Lau W Y, Wang Z G, et al. Antiviral Therapy Improves Postoperative Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*. 2015 Enero; 261(1).
 22. Huang, G., Li, P., Lau, W. Y. et al. Antiviral Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Patients With Low HBV-DNA Levels. *Annals of Surgery*. 2018.
 23. Sinn D, H., Kim S, E., Kim B, K., Kim J, H., Choi M, S.. The risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B virus-infected patients outside current treatment criteria. *Journal of Viral Hepatitis*. 2019 Junio; 1(8).
 24. Sarin S K., Kumar M., Lau G K., et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*. 2015 Noviembre; 10(1-98).
 25. Papatheodoridis G., Dalekos G., Sypsa V, et al. Page-B: Risk Score for Hepatocellular Carcinoma in Caucasians with Chronic Hepatitis B Under 5-Year Entecavir or Tenofovir Therapy. *Journal of Hepatology*. 2015 Noviembre; 64(4).
 26. Kim, J.H., Kim, Y.D., Lee, M., et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *Journal of Hepatology*. 2018 Julio.
 27. Li Y W, Yang F C, Lu H Q, Zhang J S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface protein. *World Journal of Gastroenterology*. 2016 Febrero; 22(6).
 28. Jorge A. Marrero, Laura M. Kulik, Claude B. Sirlin, Andrew X. Zhu, Richard S. Finn, Michael M. Abecassis, Lewis R. Roberts, Julie K. Heimbach. *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*. 2018; 68(2).
 29. Schuppan D, Afdhal N H. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008 Marzo; 371(9615).
 30. Alrashidi I, Chu H H, Kim J H, et al. Combined Chemoembolization and Radiotherapy Versus Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma Invading the Hepatic Vein or Inferior Vena Cava. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2021 Julio; 44(7).
 31. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan Criteria in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis of 15 Years of Experience. *LIVER TRANSPLANTATION*. 2011 Octubre; 17(10).
 32. Lingiah V A, Niazi M, Olivo R, et al. Liver Transplantation Beyond Milan Criteria. *Journal of Clinical and Transnational Hepatology*. 2020 Marzo; 8(1).
 33. Zheng S S, Xu X, Wu J, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Hangzhou Experiences. *CLINICAL TRANSPLANTATION*. 2008 Junio; 85(12).
 34. Xia B W, Zhang Y C, Wang J, et al. Efficacy of antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogs after curative treatment for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015; 39(4).
 35. Okada M, Enmoto M, Kawasa N, Nguyen M. Effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017 Diciembre; 11(12).
 36. Boettler T, Thimme R. Antiviral Therapy in Hepatitis B Virus-Associated Liver Cirrhosis. *Digestive Diseases*. 2015 Julio; 33(4).
 37. Yoo J, Hann HW, Coben, Conn, DiMarino AJ. Update Treatment for HBV Infection and

*Persistent Risk for Hepatocellular Carcinoma:
Prospect for an HBV Cure. diseases. 2018 Abril.*

38. *Tsukuda, S. Watashi, K. Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Research. 2020 agosto.*
39. *Zeisel, M.B.; Lucifora, J.; Mason, W.S.; Sureau, C.; Beck, J.; Levrero, M.; Kann, M.; Knolle, P.A.; Benkirane, M.; Durantel, D.; et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions—report of the ANRS workshop on HBV cure. Gut. 2015; 64(8).*