

SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA CANDIDATOS A TACE SEGÚN EL SCORE PRONOSTICO “SEIS y DOCE”.

OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH HEPATOCARCINOMA CANDIDATES TO TACE ACCORDING TO THE “SIX-AND-TWELVE” PROGNOSTIC SCORE.

Johan Sebastián Lopera Valle, Daniel Felipe Puello Correa, Emilio Sanín Pérez

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la sobrevida global de pacientes con hepatocarcinoma candidatos a TACE según el score pronóstico “seis y doce” en una cohorte de pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe, 2009-2019. **Metodología:** Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma irresecable, BCLC-A-B y Child-Pugh A-B. Se excluyeron pacientes con ruptura tumoral espontánea, con otras neoplasias, cirrosis hepática descompensada y ausencia de imágenes de referencia. Se determinó el diámetro del nódulo más grande y el número de tumores en estudios de imagen. La sobrevida global se definió como el intervalo de tiempo entre la TACE inicial y muerte por todas las causas. Se realizó seguimiento telefónico. Se dividieron los pacientes en tres grupos de acuerdo a la carga tumoral (≤ 6 , $>6 - \leq 12$ y >12) y se comparó entre sí la mortalidad a 12, 24 y 36 meses haciendo uso de la prueba Chi² para las variables categóricas, además de Anova y Kruskal-wallis para las variables continuas según su distribución. **Resultados:** Se incluyeron 90 pacientes, con una mediana de edad de 69 (RIC: 62-77) años. El 61,1% de los pacientes tenía una carga tumoral ≤ 6 . La sobrevida global tuvo mediana de 28,4 (RIC: 26,3-30,5) meses, con sobrevida a 1, 2 y 3 años de 84,7, 55,2 y 29,4 %, respectivamente. La mortalidad se comportó directamente proporcional a la carga tumoral, con diferencia estadísticamente significativa. **Conclusión:** La carga tumoral con puntos de corte 6 y 12 como score pronóstico es una herramienta útil para predecir mortalidad en la cohorte estudiada.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular; Quimioembolización terapéutica; Sobrevida.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the overall survival of patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for TACE according to “six-and-twelve” prognostic score in a cohort of patients from the Pablo Tobón Uribe Hospital, 2009-2019. **Methods:** Retrospective cohort study that included patients diagnosed with unresectable hepatocarcinoma, BCLC-A-B and Child-Pugh A-B. Patients with spontaneous tumor rupture, with other neoplasms, decompensated liver cirrhosis and absence of reference images were excluded. The diameter of the largest nodule and the number of tumors on imaging studies were determined. Overall survival was defined as the time interval between the initial TACE and death from all causes. Telephone follow-up was performed. Patients were divided into three groups according to tumor burden (≤ 6 , $>6 - \leq 12$ and >12) and mortality at 12, 24 and 36 months was compared using the Chi² test for categorical variables, and Anova and

Kruskal-wallis for continuous variables according to their distribution. Results: 90 patients were included, with a median age of 69 (IQR: 62-77) years. 61.1% of the patients had a tumor burden ≤ 6 . Overall survival had a median of 28.4 (IQR: 26.3-30.5) months, with survival at 1, 2 and 3 years of 84.7, 55.2 and 29.4%, respectively. Mortality was directly proportional to tumor burden, with a statistically significant difference. Conclusion: Tumor burden with cut-off points 6 and 12 as a prognostic score is a useful tool for predicting mortality in the cohort studied.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Therapeutic chemoembolization; Survival.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye el sexto cáncer más común y la cuarta causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo, con una sobrevida global a cinco años del 18% [1].

De acuerdo con las pautas de la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad del Hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la quimioembolización transarterial (TACE) es actualmente la única opción de tratamiento recomendada para pacientes con CHC en estadio intermedio [2] con función hepática y estado funcional conservados [3,4].

Estos pacientes, así como los que se encuentran en un estadio temprano pero que son considerados irresecables debido al tamaño del tumor, la ubicación, la edad, entre otros, se consideran candidatos a TACE [5,6]. Sin embargo, esta población es bastante heterogénea, con una mediana de sobrevida general que varía entre 13 y 43 meses [7], lo que hace que sea crucial desarrollar una herramienta de estratificación del riesgo [8].

Por esta razón, Wang et al [9] desarrollaron en el 2019 el score pronóstico “seis y doce” de acuerdo con la carga tumoral, surgiendo como una herramienta fácil de usar para estratificar pacientes candidatos a TACE (BCLC A-B) y predecir con desempeño favorable su supervivencia. Esta puntuación pronóstica se derivó de una población de etnia china en la que la mayoría de los pacientes tenían hepatitis B crónica, espectro diferente de nuestra población en la que el alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica son las causas más prevalentes [10].

El objetivo del presente estudio fue evaluar la sobrevida global de pacientes con CHC candidatos a TACE según el score pronóstico “seis y doce” en una cohorte de pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe, 2009-2019.

METODOLOGÍA

Población de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó pacientes con diagnóstico imagenológico o histológico de hepatocarcinoma (de acuerdo con las guías de AASLD o EASL), irresecable y de categoría BCLC-A y B. Sobre la base de una función hepática conservada, buen estado funcional y ausencia de invasión vascular o diseminación extrahepática, el estadio A incluye un nódulo único > 2 cm o hasta 3 nódulos ≤ 3 cm, mientras que el B se refiere al CHC multinodular. Se incluyeron además pacientes sin tratamiento previo para el CHC, puntuación de Child-Pugh A5-B7, y al menos una lesión medible >1 cm.

Se excluyeron pacientes con ruptura tumoral espontánea, comorbilidad con otras neoplasias malignas, cirrosis hepática descompensada (sangrado gastrointestinal, ascitis, ictericia o encefalopatía), puntuación de PS >0 , tratamiento con cualquier terapia sistémica o loco regional previa, y ausencia de información de imágenes de referencia.

Un investigador determinó el diámetro del nódulo más grande (tamaño del tumor, medido en centímetros) y el número de tumores utilizando tomografía computarizada (TC) multifásica o resonancia magnética dinámica con contraste (RM). La carga tumoral fue calculada a través de la sumatoria entre el tamaño del tumor más grande (en centímetros) y el número de tumores.

TACE

Previo procedimiento se firmó consentimiento informado. Técnica aséptica, anestesia local y con guía ecográfica Doppler, se puncionó la arteria femoral común o radial derecha con set de micropunción a través del cual se avanzó introductor corto 5 Fr. Bajo guía fluoroscópica y con catéter diagnóstico y guía hidrofílica, se accedió a la arteria mesentérica superior para realizar portografía indirecta. Posteriormente se realizó arteriografía hepática para documentar lesiones hipervasculares. Con microcateter 2,8 Fr se cateterizó de forma supraselectiva ramas de la hepática para realizar quimioembolización con Doxorubicina (20-50 mg) y microparticulas de 100-300 micras hasta obtener estasis.

Las sesiones de TACE se programaron con un intervalo de 4-6 semanas tras la demostración de viabilidad tumoral o recurrencia intrahepática mediante TC/RM en pacientes con evolución favorable, considerando hallazgos clínicos y de laboratorio (estado funcional, función hepática, etc.), así como la ausencia de diseminación extrahepática o invasión vascular. Todos los procedimientos fueron realizados por radiólogos intervencionistas con al menos 10 años de experiencia.

Análisis estadístico

Se revisaron las historias clínicas en búsqueda de variables clínicas y de laboratorio contempladas en el presente estudio. La sobrevida global se definió como el intervalo de tiempo entre la TACE inicial y la muerte por todas las causas. Para dicho análisis, se realizó seguimiento telefónico para corroborar la supervivencia y en caso de lo contrario, precisar la fecha de muerte. Se excluyeron los pacientes perdidos en el seguimiento.

El análisis se llevó a cabo a través del programa IBM SPSS Versión 22, de acuerdo a los objetivos propuestos: para los objetivos descriptivos se usaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas, y promedio y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas según su distribución en la población de estudio.

De acuerdo con el score pronóstico “seis y doce” desarrollado por Wang et al en el 2019, se dividieron los pacientes en tres grupos de acuerdo a la carga tumoral (≤ 6 , $>6 - \leq 12$ y >12) y se comparó entre sí la mortalidad a 12, 24 y 36 meses. Hazard Ratios (HR) y los respectivos intervalos de confianza del 95% fueron calculados con el modelo de regresión de Cox.

La investigación obtuvo el aval por parte del Comité de Ética de las instituciones para su ejecución; además se realizó con base en los principios éticos para la investigación, ciñéndose a la Declaración de Helsinki y resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 90 pacientes de 97 elegibles, con una mediana de edad de 69 (RIC: 62-77) años, el 60,8 % eran hombres (n= 59) (Figura 1).

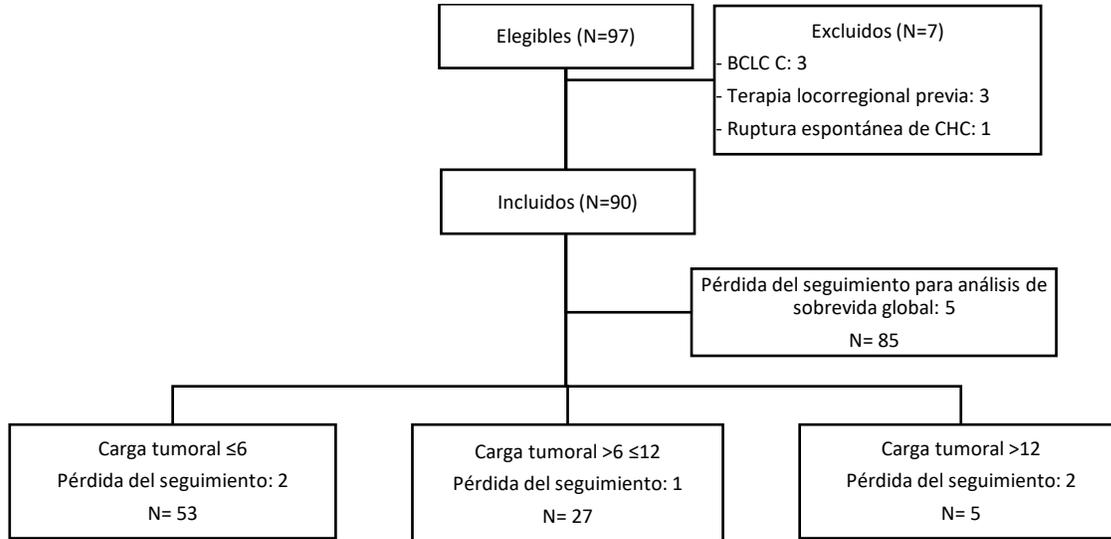


Figura 1. Flujograma de los pacientes elegibles

La etiología más frecuente de la cirrosis fue alcohol, seguido por cirrosis criptogénica y esteato hepatitis no alcohólica en el 31,1, 26,6 y 23,3%, respectivamente. La dimensión tumoral mayor tuvo una mediana de 4,2 (RIC: 3-5,7) cm y 6 de cada 10 pacientes (64,4%) tenían una dimensión >3 y ≤7. Un poco más de la mitad (56,6%) tenían un solo tumor, con una media de número de tumores de 1,5 (DE: 0,8-2,2) cm. El 61,1% de los pacientes tenía una carga tumoral ≤6, con una media de carga tumoral para toda la cohorte de 6,4 (DE: 5,7-8,1). Siete de cada 10 pacientes tenían una alfa-fetoproteína (AFP) menor de 400 ng/ml, el 55,6% eran Child-Pugh B y el 73,4% BCLC B.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Características clínicas, n= 90	N (%)
Etiología	
Alcohol	28 (31,1)
Criptogénica	24 (26,6)
Esteatohepatitis no alcohólica	21 (23,3)
Virales	13 (14,4)
Hígado no cirrótico	5 (5,5)
Diámetro tumoral mayor	
≤3	17 (18,8)
>3 - ≤7	58 (64,4)
>7, ≤10	8 (8,8)

>10	7 (7,7)
Número de tumores	
1	51 (56,6)
2	29 (32,2)
3	9 (10)
4	1 (0,9)
Carga tumoral	
≤6	55 (61,1)
>6 - ≤12	28 (31,1)
>12	7 (7,7)
AFP, ng/ml	
<400	63 (70)
≥400	27 (30)
Child-Puhg	
A	49 (54,4)
B	41 (55,6)
BCLC	
A	33 (36,6)
B	57 (73,4)
Transplante durante el seguimiento	14 (16,4)

El número de sesiones de TACE tuvo una mediana de 2 (RIC: 1-2). La mediana de meses de seguimiento fue de 20,5 (RIC: 12-38,2) meses, con valores mínimo y máximo de 4 y 124 meses, respectivamente. Cinco pacientes se perdieron en el seguimiento razón por la cual no se incluyeron para el análisis de sobrevida (N= 85). La tabla 2 muestra la comparación entre los grupos de seguimiento de acuerdo con la carga tumoral y algunas variables clínicas de interés, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Tabla 2. Comparación entre grupos de seguimiento.

Características clínicas, n= 97	Carga tumoral			Valor p
	≤6	>6, ≤12	>12	
Edad, Me	67,2	70,2	69,8	0,23
Sexo Masculino, %	57,2	59,3	60,5	0,26
AFP ≥400 ng/ml, %	28,2	30,2	31	0,31
Child-Puhg B, %	54	55,1	55,9	0,18
BCLC B, %	71	72,9	74,3	0,19
Sesiones de TACE, Me	1,5	2	2,5	0,09

La sobrevida global de la presente cohorte (n= 85) tuvo mediana de 28,4 (RIC: 26,3-30,5) meses, con sobrevida a 1, 2 y 3 años de 84,7, 55,2 y 29,4 %, respectivamente. La sobrevida global se comportó directamente proporcional a la carga tumoral, con sobrevidas a 1 año de 88,6 vs 60% en cargas ≤6 y >12, respectivamente (HR= 1,64; IC95%: 1,23-2,05; p= 0,021),

sobrevidas a 2 años de 60,3 vs 20% en cargas ≤ 6 y >12 (HR= 1,89; IC95%: 1,51-2,27; p= 0,015) y sobrevividas a 3 años de 33,9 vs 0% en cargas ≤ 6 y >12 (HR= 3,11; IC95%: 2,84-3,38; p= 0,0001) (Tabla 3 y Figura 2).

Tabla 3. Supervivencia de acuerdo con la carga tumoral

Carga tumoral	N	Sobrevida global en meses, Me(RIC)	1 año, n(%)	2 años, n(%)	3 años, n(%)
≤ 6	53	31,6 (27,3-35,9)	47 (88,6)	32 (60,3)	18 (33,9)
$>6, \leq 12$	27	21,8 (18,2-25,4)	22 (81,4)	14 (51,8)	7 (25,9)
>12	5	14,3 (9,1-19,5)	3 (60)	1 (20)	0
Total	85	28,4 (26,3-30,5)	72 (84,7)	47 (55,2)	25 (29,4)

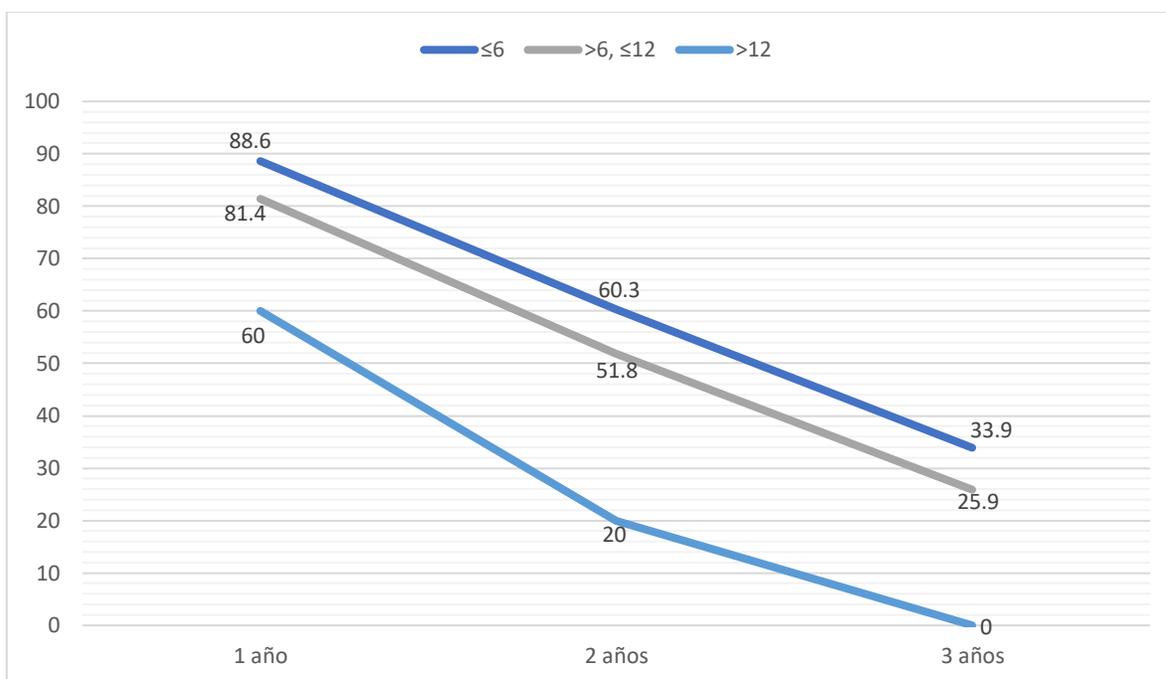


Figura 2. Porcentaje de Supervivencia global de acuerdo con la carga tumoral

DISCUSIÓN

Con base en una cohorte multicéntrica de 1604 pacientes llevados a TACE (BCLC A-B), Wang et al [9] desarrollaron en el 2019 el score “seis y doce” para predecir pronóstico individual con un rendimiento favorable a través del cálculo de la carga tumoral. Identificaron así tres estratos (≤ 6 , >6 pero ≤ 12 y >12) partiendo del hecho de que la carga tumoral por sí sola se puede utilizar para la predicción de supervivencia.

A diferencia del estudio de Wang et al [9], en el que el 85,2% tenían infección por virus de la Hepatitis B, nuestro estudio incluyó diversas etiologías de CHC. Esto refleja la práctica clínica diaria en occidente, caracterizada por un espectro heterogéneo de pacientes con cirrosis y CHC.

La supervivencia global de la presente cohorte tuvo mediana de 28,4 meses, similar a los 32,9 meses reportados por Wang et al [9]. Reportando valores un poco menores, Lencioni et al [11] y Kaewdech et al [12], describieron medianas de supervivencia de 19,8 y 20,3 meses respectivamente. Por otro lado, según las pautas de la EASL de 2018, la mediana descrita para este grupo de pacientes fue de 40 meses en candidatos bien seleccionados [8].

Así pues, como se enunció previamente, la supervivencia global de nuestra cohorte se comportó directamente proporcional a la carga tumoral, siendo mayor en pacientes con carga menor igual a 6 y significativamente menor en aquellos con carga mayor a 12. Se describieron entonces medianas de supervivencia de 31,6, 21,8 y 14,3 meses de acuerdo con la carga tumoral ≤ 6 , $>6 \leq 12$ y >12 , respectivamente. Al compararlo con la literatura disponible, Kaewdech et al [12] validaron la puntuación “seis-y-doce” en 716 pacientes llevados a TACE. Describieron así medianas de supervivencia similares, de 35,1, 16 y 7,6 meses para los grupos de ≤ 6 , $>6-12$ y >12 . Wang et al [9] por su parte, describieron supervivencias mayores para los grupos ≤ 6 y $>6 \leq 12$ (49,1 y 32,0 meses, respectivamente), y supervivencia similar en el grupo de carga tumoral >12 (15,8 meses).

Las razones que podrían explicar menores supervivencias en nuestra cohorte respecto a las reportadas por Wang et al [9] china podrían estar relacionadas con las diferentes etiologías de la cirrosis, así como con las proporciones más bajas de CHC BCLC-A y de puntuación de Child-Pugh A en nuestra población. Es sabido que los pacientes con CHC asociado con el virus de la hepatitis B tienen mejor supervivencia que aquellos con otras etiologías [13]. Además, el estadio tumoral BCLC-A y la función hepática preservada (Child-Pugh A) son también importantes predictores pronóstico.

La mediana de supervivencia de los tres estratos identificados por el score “seis y doce” varía dentro de un rango entre los 13-43 meses según diversos estudios, de acuerdo con la carga tumoral [11-13], lo que demuestra que esta población sometida a TACE tiene un pronóstico diferente incluso cuando la función hepática y el estado funcional están preservados. Esto respalda la necesidad y la importancia de la estratificación de riesgo para estos pacientes en la práctica clínica, reduciendo a su vez la heterogeneidad.

La puntuación de “seis y doce” se desarrolló específicamente para los candidatos ideales de TACE y se adoptaron valores de corte basados en la evidencia, sobre la base de una gran cohorte

multicéntrica, constituyendo un score preciso para la estratificación del riesgo. Los scores previamente descritos, como la puntuación de “cuatro y siete” y la puntuación HAP, están dirigidos a todos los pacientes tratados con TACE, y la inclusión de casos más allá de las recomendaciones actuales puede influir en las características de los pacientes y los perfiles de heterogeneidad. La aplicación del score “seis y doce” por su parte, está dirigido a pacientes con CHC no resecables, con función hepática conservada y un estado funcional aceptable, sin criterios de exclusión sobre el tamaño o el número de tumores. En esta población, la carga tumoral es un factor pronóstico fundamental independientemente del tratamiento sistémico o locorregional [14-16].

La puntuación de “seis y doce” es de fácil aplicabilidad y permite la realización de una evaluación rápida con base en los estudios imagenológicos, independientemente del nivel de AFP, la función hepática o la etiología.

El modelo de “seis y doce” aporta una probabilidad de supervivencia estimada y una mediana de supervivencia como referencia en pacientes con CHC no resecable, ideales candidatos a TACE en nuestro medio, lo que permite tomar decisiones respecto a otras alternativas terapéuticas. Por ejemplo, la puntuación actual identifica que los pacientes con una suma de tamaño y número de tumores superior a 12 tienen una mediana de supervivencia de 14,3 meses, más corta que la de los pacientes en estadio intermedio que reciben Sorafenib por no ser aptos o no responder al tratamiento locorregional [17,18]. Esto sugiere que, aunque se supone que dicha población se beneficiaría de TACE, la supervivencia reportada para los pacientes con mayor carga tumoral puede ser discreta y la decisión de realizar la TACE exclusiva debería analizarse.

En la validación realizada por Kaewdech et al [12], se confirma el valor de la puntuación “seis y doce” para predecir la tasa de supervivencia del CHC no resecable tratado con TACE. Sin embargo, en dicha cohorte de validación, el área bajo la curva ROC (AUROC) de la puntuación “seis y doce” fue ligeramente más baja que el de la cohorte china original. Concluyen además que, a pesar de ser la puntuación más predictiva actualmente, la puntuación “seis y doce” puede no ser la ideal para predecir sobrevida en pacientes con CHC tratados con TACE, ya que la AUROC se encuentra en un rango aceptable pero no excelente. Sugieren para terminar que se deben considerar estudios adicionales para desarrollar puntajes nuevos y con mayor rendimiento predictivo.

Nuestro estudio tiene fortalezas notables. En primer lugar representa la práctica clínica diaria en la que la etiología del CHC es heterogénea, en contraste con la población en la puntuación de “seis y doce” derivada originalmente. En segundo lugar, es el primer estudio realizado con la puntuación “seis y doce” en población latina. Tercero, fue realizado durante un periodo de 10 años en una institución hospitalaria de alto nivel de complejidad y constituye la base para la realización de nuevos estudios de valor pronóstico.

Hay algunas limitaciones a mencionar. En primer lugar, el riesgo de sesgo de selección es inevitable en este tipo de estudios observacionales, sin embargo, trató de minimizarse mediante la inclusión consecutiva de todos los pacientes. En segundo lugar, este no constituye un estudio de validación del score “seis y doce”, el cual se hace necesario para concluir contundentemente sobre su utilidad en nuestra población. Por otro lado, si bien no son considerados en el score “seis y doce”, los parámetros de la función hepática como factor pronóstico pueden ser cruciales en pacientes con otras etiologías de cirrosis que son más propensos al deterioro de la función hepática después de la TACE [3]. Para terminar, la respuesta al tratamiento no ha sido considerada como un parámetro importante en la determinación del pronóstico, sin embargo, en la práctica clínica diaria la

realización de estudios de imagen puede retrasar el momento de la estratificación y la realización oportuna de las sesiones de TACE.

En conclusión, la heterogeneidad de los pacientes con CHC no reseccable crea la necesidad de la implementación de herramientas pronósticas orientadas al enfoque terapéutico preciso. La puntuación de "seis y doce" puede ser útil para evaluar los desenlaces clínicamente significativos en la práctica diaria, siendo una herramienta importante también en el diseño de ensayos clínicos con criterios comparables y riesgo estratificado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016;150:835-853.
3. 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. *Journal of Hepatology* 2012;56:908- 943.
4. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380.
5. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebocontrolled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2017;2:565-575.
6. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *Journal of Hepatology* 2016;64:1090-1098.
7. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Seminars in Liver Disease* 2014;34:435-443.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018;69:182-236.
9. Wang Q, Xia D, Bai W, Wang E, Sun J, Huang M, et al; China HCC-TACE Study Group. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study. *J Hepatol.* 2019 May;70(5):893-903.
10. Marín-Zuluaga JI, Vergara-Cadavid J, Cajiao-Castro L, Arroyave-Zuluaga D, Castro-Sánchez S, Ceballos-Ramírez L, et al. Caracterización, manejo y pronóstico de una cohorte de pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular. *Hospital Pablo Tobón Uribe* 2012-2018. *Hepatología.* 2020;1(2):134-44.
11. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016;64:106-116.

12. Kaewdech A, Sripongpun P, Cheewasereechon N, Jandee S, Chamroonkul N, Piratvisuth T. Validation of the "Six-and-Twelve" Prognostic Score in Transarterial Chemoembolization-Treated Hepatocellular Carcinoma Patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(2):e00310.
13. Brar G, McNeel T, McGlynn K, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) survival by etiology: A SEER-Medicare database analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(4 Suppl):201.
14. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology* 2009;10:35-43.
15. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, Worns MA, Cucchetti A, Bolondi L. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *Journal of Hepatology* 2017;67:173-183.
16. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;61:184-190.
17. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *Journal of Hepatology* 2012;57:821-829.
18. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055-2063.