
Epidemiología y factores de riesgo

Epidemiology and risk factors

John Edison Prieto Ortíz, MD,¹ Juan Carlos Restrepo Gutiérrez MD, PhD, MSc.²

¹ Hepatólogo gastroenterólogo, Clínica Colombia Organización Sanitas, Bogotá, Colombia.

² Especialista en Medicina Interna y Hepatología Clínica. Universidad de Antioquia, PhD en Ciencias Clínicas. UB MSc. Trasplante de órganos y tejidos. UAB, profesor titular del Departamento de Medicina Interna, jefe de sección de Gastrohepatología, coordinador del Posgrado en Hepatología Clínica, de la Universidad de Antioquia. Coordinador del Programa de Trasplante de Hígado, del Hospital Pablo Tobón Uribe y la Universidad de Antioquia. Miembro del Grupo de Gastrohepatología, de la Universidad de Antioquia; miembro de la Unidad de Hepatología (HPTU). Correos electrónicos: jcrestrepo@une.net.co, jcrestrepo@hptu.org.co.

Fecha recibido: 11-09-13

Fecha aceptado: 16-10-13

Resumen

La distribución geográfica del carcinoma hepatocelular (CHC) depende de la incidencia y prevalencia de sus agentes etiológicos en los diferentes lugares. Esto ha llevado a la realización de un mapa que muchas veces puede coincidir con las características de dichas entidades causales; las más importantes son la hepatitis B, la hepatitis C e incluso el alcohol en algunas regiones del mundo. Las estadísticas informadas en cuanto a raza, edad y sexo también dependen mucho de estas causas, y por eso en algunos casos los datos pueden ser similares, pero bien vale la pena recordarlos.

Palabras clave

Factores de riesgo, virus B, virus C, factores protectores.

Abstract

The geographical distribution of hepatocellular carcinoma (HCC) depends on the incidence and prevalence of related etiological agents in different places. This has led to the creation of a map upon which the characteristics of these causal entities can often be matched. The most important are hepatitis B, hepatitis C and even alcohol in some regions. The statistics are also reported in terms of race, age and sex and are heavily relied upon in these cases as well. In some cases the data may be similar which is well worth remembering.

Keywords

Risk factors, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Protective factors.

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una patología que cada vez se diagnostica más, posiblemente por una mayor búsqueda y disponibilidad de tecnología en nuestro medio. En el 2009, 1.584 muertes en Colombia fueron atribuidas a tumores malignos del hígado. En Antioquia, en el 2003 se reportó una tasa de mortalidad de 6,9/100.000, correspondiente a tumores malignos de hígado y de vías biliares intrahepáticas; mientras que los datos de 2005 corresponden a una tasa de mortalidad de 33/100.000 habitantes.

El número de muertes por este tipo de tumores ha mostrado una tendencia ascendente en el país, según

lo descrito en el último decenio por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), cifras que coinciden con el aumento de la incidencia de cáncer primario de hígado a escala mundial. Sin embargo, la epidemiología de la cirrosis y el CHC ha sido poco explorada en Colombia. Un reciente informe en una unidad de hepatología de Medellín demostró que el consumo crónico de alcohol fue el principal factor de riesgo de casos de cirrosis y/o carcinoma hepatocelular. Mientras que en un estudio retrospectivo en hospitales de tres ciudades del país, el principal factor de riesgo fue la infección por VHB, como era lo esperado según el perfil epidemiológico de esta infección en el país.

El CHC hoy en día es la causa de cerca de un millón de muertes en el mundo cada año, es el quinto cáncer más frecuente en todo el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. En las mujeres, es el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado y la sexta causa de muerte por cáncer (2-4).

La mayoría de casos (cerca del 80%) se deben a hepatitis B crónica en países con alta prevalencia de ella, mientras que la infección por el virus C y alcohol en países desarrollados son una causa importante (5-7).

El riesgo de CHC varía según el grado de compromiso hepático, menor al 1% anual en personas con hepatitis crónica sin fibrosis importante, y aumenta al 3-7% anual en sujetos con cirrosis (7); de hecho, la cirrosis hepática por cualquier causa debe considerarse un factor de riesgo para CHC.

El síndrome metabólico con la diabetes *mellitus*, obesidad y dislipidemia (8-12) se asocian con un incremento de muerte relacionada con CHC, igualmente el tabaquismo. Su prevalencia varía en las diferentes regiones del mundo, según factores de riesgo asociados con esta entidad (virus B, virus C, alcohol, hígado graso, etc.) (13, 14).

Es mayor en el sudeste asiático (China, Hong Kong y Taiwán) y en África subsahariana, en asociación con el virus de la hepatitis B (VHB), con incidencias mayores a 15 casos por cada 100.000 habitantes, por año. La incidencia fluctúa entre 24 y 35,5/100.000 en estas zonas (1, 18). El sur de Europa, Tailandia, Indonesia, Jamaica y Haití presentan una incidencia intermedia (de 5 a 10 casos cada 100.000 habitantes, por año) (1, 18). Países en el norte de Europa y América del Norte y del Sur, Australia y algunos de Oriente Medio tienen la menor incidencia, con cerca de < 5 casos cada 100.000 habitantes, por año (1). La incidencia en los Estados Unidos se ha incrementado en las últimas dos décadas, posiblemente debido a un gran número de personas con hepatitis C crónica de larga data (19, 20), más la enfermedad de hígado graso no alcohólico, combinado con una gran afluencia de inmigrantes de Asia del Este y otras zonas geográficas con altas tasas endémicas de hepatitis B infección viral (21).

DISTRIBUCIÓN POR SEXO, EDAD Y RAZA

EL CHC afecta más a los hombres que a las mujeres, y alcanza incluso relaciones de 2,1 a 5,7 frente a 1 en áreas de alta incidencia de la enfermedad; se cree que las diferencias en la distribución de sexo se deben a las variaciones en los estados de portadoras de hepatitis, a la exposición a toxinas ambientales y al efecto trófico de los andrógenos (2, 3). La mayoría de los CHC se producen en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis; por lo tanto, los pacientes mayores con enfermedad hepática de larga data tienden más a desarrollar CHC. Se ha observado una edad media

de presentación entre los 50 y los 60 años (22-25), aunque en África subsahariana, la edad media de presentación de CHC es menor a 33 años. Un estudio basado en la población en Estados Unidos muestra diferencias raciales y étnicas en la incidencia de carcinoma (27); es más alta entre los asiáticos, casi el doble que en los hispanos blancos (11 frente a 6,8 por cada 100.000 habitantes/año) y cuatro veces mayor que en los blancos (2,6 por 100.000/año).

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado factores de riesgo claramente asociados con el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) (20): infección viral de la hepatitis B (VHB), infección crónica por hepatitis C virus (VHC), cirrosis por cualquier causa, hemocromatosis, diabetes y síndrome metabólico.

La hepatitis B

El CHC se puede desarrollar en pacientes con infección crónica por VHB (22, 24-26); entre ellos, del 70 al 90% tendrán cirrosis (27). El riesgo de CHC es mucho mayor en los pacientes con niveles séricos elevados de ADN del VHB, en comparación con aquellos que tienen niveles bajos (< 10.000 copias/ml) (28-30). Replicación viral activa con HBeAg positivo, también se asocia con el desarrollo de CHC (26); además, se encuentra mayor riesgo en los pacientes que son HBsAg positivos (portadores inactivos), HBeAg negativos, en comparación con la población general (26, 27, 31, 32). Hay evidencia de que los pacientes con infecciones serológicamente resueltas mantienen un elevado riesgo para el CHC. A pesar de un pronóstico favorable en general, el aclaramiento de HBsAg no impide el desarrollo de cirrosis o CHC (33, 34).

La coinfección con el VHC también se ha asociado con un mayor riesgo de CHC. Algunos estudios sugieren que los pacientes con VHB y VHC pueden tener una mayor tasa de CHC en comparación con los pacientes infectados por un solo virus, especialmente aquellos que son anti-VHC y HBeAg positivo (35, 36).

La hepatitis C

Es la causa de al menos un tercio de los casos de CHC en los Estados Unidos (20), y estos se producen fundamentalmente en pacientes con estadios avanzados de fibrosis hepática o cirrosis (37), aunque el 10% de los pacientes pueden presentar grados leves de la fibrosis (38). Se considera que el CHC surge ante un recambio celular rápido y un estado inflamatorio crónico inducido por el virus de la hepatitis C. El uso de la terapia con interferón aislado o en combinación para tratar la hepatitis C se ha asociado con una dismi-

nución del riesgo de CHC; se han observado beneficios, en particular entre los que lograron una respuesta virológica sostenida (RVS) (39-41). En un metaanálisis de estudios observacionales, los pacientes que lograron una respuesta virológica sostenida tenían un menor riesgo de desarrollar CHC que aquellos que fueron tratados, pero no lograron dicha respuesta (riesgo relativo 0,24, intervalo de confianza del 95%: 0,18 a 0,31).

La hepatitis crónica, cirrosis y hemocromatosis

Los pacientes con enfermedad crónica del hígado (hepatitis crónica o cirrosis) de cualquier causa tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC; del 20 al 56% de pacientes con CHC tienen cirrosis no diagnosticada previamente (42, 43). Los cirróticos compensados tienen un 1 a 8% de incidencia anual de CHC (dependiendo de la etiología de la cirrosis), y aquellos con hepatitis crónica tienen un riesgo anual aproximado del 1%. Los pacientes con hepatitis crónica y concentraciones elevadas de α -fetoproteína en suero tienen un mayor riesgo de CHC que aquellos con valores normales (< 20 mcg/L) (6, 15). Los pacientes con hepatitis crónica o cirrosis que tienen hepatitis B, hepatitis C o la hemocromatosis hereditaria (HH) tienen el mayor riesgo de desarrollar CHC. Entre los pacientes con HH, el CHC es prácticamente limitado a los pacientes con cirrosis (44-46).

Diabetes mellitus y EHNA

Los estudios epidemiológicos y metaanálisis sugieren una relación entre la diabetes *mellitus* y la CHC (47-49). Una revisión sistemática con 49 estudios evidenció que el riesgo se incrementó en aproximadamente 2,2 veces (riesgo relativo 2,2, IC 1,7-3,0 95%) (47). Un metaanálisis de 14 estudios encontró riesgo relativo de 1,9 (IC 95% 1,2 a 2,3) (48); un estudio con presencia de síndrome metabólico encontró que este fue un factor de riesgo para CHC (*odds ratio* ajustado 2,1) (49).

Un gran estudio de cohorte de base poblacional confirmó los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis. El estudio incluyó a 19.349 pacientes con diabetes recién diagnosticados y a 77.396 pacientes sin diabetes (56). La incidencia de CHC fue significativamente mayor entre los pacientes con diabetes, en comparación con aquellos sin diabetes (21,0 frente a 10,4 por 10.000 personas-año), con un índice de riesgo ajustado (HR) de 1,7 (IC 95% 1,5-2,0).

Cada vez hay más evidencia de que la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas del inglés *non-alcoholic fatty liver disease*) se asocia con el CHC (50-55). Es probable que el hígado graso no alcohólico ocasione CHC por medio de la cirrosis, aunque la patogé-

nesis exacta todavía no se haya determinado. Un estudio encontró que el CHC en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se asocia con la obesidad, la diabetes, la hipertensión y el sexo masculino (55). El uso concomitante de alcohol, la diabetes *mellitus* y la obesidad parecen aumentar el riesgo de CHC.

FACTORES PROTECTORES

Uso de estatinas

El uso de estatinas se ha asociado con un menor riesgo de CHC. Esto se demostró en un estudio con 33.413 pacientes con VHB (57). Durante 328.946 años-persona de seguimiento, 1.021 desarrollaron CHC (310 por 100.000 personas-año). Un metaanálisis que incluyó 10 estudios con 1,6 millones de pacientes apoya este concepto: los pacientes que tomaban estatinas tenían un 37% de disminución en sus probabilidades de desarrollar CHC (odds ratio 0,63, IC 0,52 a 0,76 95 %) (58).

Los factores dietéticos

Un estudio basado en la población sugiere que el consumo de carne blanca puede estar asociado con un menor riesgo (59). Además, el consumo de pescado y ácidos grasos Ω -3 se ha asociado con un menor riesgo (60). Una ingesta superior de vitamina E también se ha asociado con un menor riesgo de cáncer de hígado entre los pacientes con y sin antecedentes de autorreporte de la enfermedad hepática o antecedentes familiares de cáncer de hígado (61). El consumo de café se ha asociado como un factor protector para el cáncer de hígado. Un metaanálisis estima que el consumo de dos o más tazas al día se asoció con una reducción del 43% de cáncer de hígado (IC del 95%, 0,49-0,67) (62). El beneficio se observó en individuos con y sin enfermedad hepática. Un segundo metaanálisis llegó a conclusiones similares (15-17).

REFERENCIAS

1. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, et al. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127:S5-S16.
2. Okuda K. Epidemiology of primary liver cancer. En: Tobe T, editor. *Primary liver cancer in Japan*. Tokyo: Springer-Verlag; 1992. p. 3.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
4. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27:1485-91.

5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006; 45:529-38.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127:S35-S50.
7. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S87-S96.
8. Adami HO, Chow WH, Nyren O, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1472-7.
9. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10:S69-S73.
10. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11:74-80.
11. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002;35:1485-93.
12. Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625-38.
13. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2000; 85:498-502.
14. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005;42:218-224.
15. Bravi F, Bosetti C, Tavani A et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology.* 2007; 46(2):430-5.
16. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: A case-control study. *J Hepatol.* 2005;42:528-534.
17. Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: A case-control study in Japan. *Cancer Sci.* 2007; 98:214-218.
18. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, editors. *Cancer incidence in five continents. Vol. VIII.* Lyon: IARC Press; 2002.
19. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med.* 2003;139:817-23.
20. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1372-1380.
21. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127:S27-34.
22. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981;2:1129-33.
23. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991;325:675-80.
24. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993;328:1797-801.
25. Prates MD, Torres FO. A cancer survey in Lourenço Marques, Portuguese East Africa. *J Natl Cancer Inst.* 1965;35:729-57.
26. Wong R, Corley DA. Racial and ethnic variations in hepatocellular carcinoma incidence within the United States. *Am J Med.* 2008;121:525-31.
27. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;61:1942-56.
28. Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;141:1240-8.
29. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:265-72.
30. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology.* 2012;142:1140-9.
31. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347:168-74.
32. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, et al. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology.* 1987;7:302-6.
33. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, et al. Time-dependent relative risk of hepatocellular carcinoma for markers of chronic hepatitis B. The REVEAL HBV study (abstract). *Hepatology.* 2005;42(Suppl 1):722A.
34. Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, et al. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int.* 2007;27:1356-63.
35. Huang YT, Yang HI, Jen CL, et al. Suppression of hepatitis B virus replication by hepatitis C virus: combined effects on risk of hepatocellular carcinoma (abstract). *Hepatology.* 2005;42(Suppl 1):230A.
36. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer.* 1994; 74:2442-8.
37. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2009;136:138-48.

38. Lewis S, Roayaie S, Ward SC, et al. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200:W610-6.
39. Shen YC, Hsu C, Cheng CC, et al. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology* 2012;82:275-89.
40. 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.
41. Hsu C, Huang C, Kai J, et al. Interferon-based therapy decreases risks of hepatocellular carcinoma and complications of cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *PLoS One.* 2013;8:e70458.
42. Zaman SN, Johnson PJ, Williams R. Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas. *Cancer* 1990;65:1607-10.
43. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. Liver Cancer Study Group of Japan. *Ann Surg* 1990;211:277-87.
44. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1994;20:1426-31.
45. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313:1256-1262.
46. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology.* 1993;104:228-34.
47. Wang P, Kang D, Cao W, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:109-22.
48. Yang WS, Va P, Bray F, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2011;6:e27326.
49. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2012;130:1639-48.
50. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology.* 2011;54:463-71.
51. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:881-91.
52. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002;123:134-40.
53. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2009;44(Suppl 19):89-95.
54. Ascha MS, Hanouneh IA, López R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:1972-8.
55. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:428-33.
56. Lai SW, Chen PC, Liao KF, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:46-52.
57. Tsan YT, Lee CH, Wang JD, et al. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol.* 2012;30:623-30.
58. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins is associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;144:323-32.
59. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1354-65.
60. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142:1468-75.
61. Zhang W, Shu XO, Li H, et al. Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1173-81.
62. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007;132:1740-5.