

Liu CH, et al. doi: 10.1016/j.jhep.2024.09.038

Journal of Hepatology 2025. vol. 82:582–593

Risk of de novo HCC in patients with MASLD following direct-acting antiviral - induced cure of HCV infection.

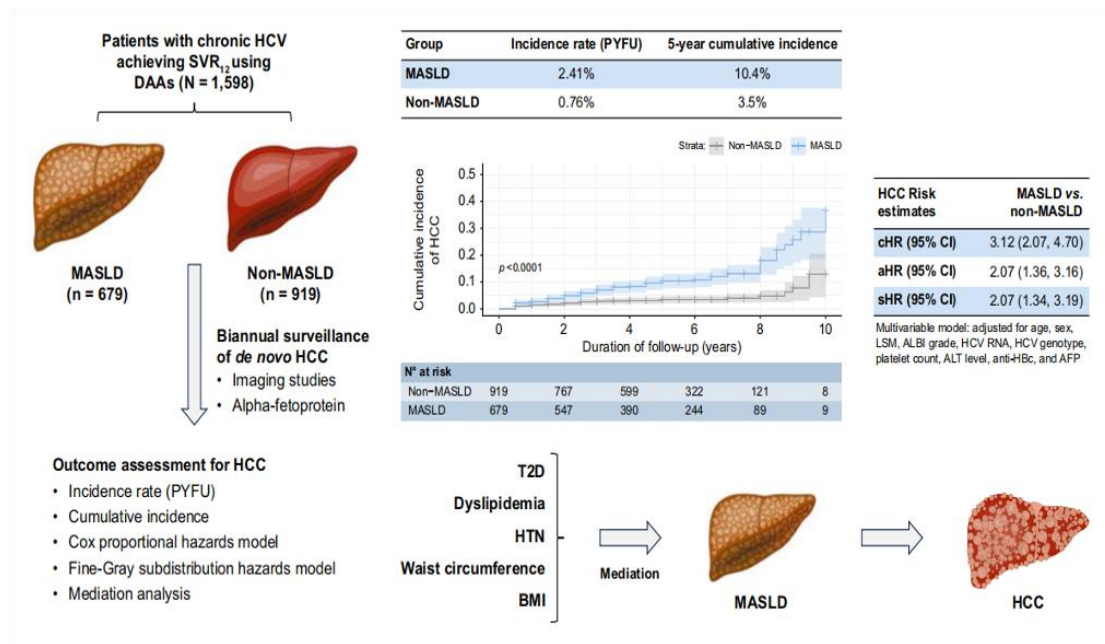
Background & Aims: Data are limited on the risk of de novo hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) who have achieved sustained virologic response at off-treatment week 12 (SVR12) using direct-acting antivirals (DAAs) for HCV.

Methods: A total of 1,598 eligible patients received biannual alpha-fetoprotein (AFP) and liver imaging surveillance to detect de novo HCC after achieving SVR12. MASLD was defined as presence of controlled attenuation parameter (CAP) >-248 dB/m and >-1 cardiometabolic risk factor (CMRF). Cumulative HCC incidence was compared between patients with/without MASLD. We built univariable and multivariable Cox proportional hazards models to evaluate factors associated with HCC. Sensitivity analysis was performed using the Fine-Gray subdistribution hazards model. Additionally, we evaluated the mediation effect of MASLD on CMRFs and of CMRFs on MASLD for HCC using mediation analysis with bootstrapping.

Results: The incidence rate of HCC was 1.44 per 100 person-years of follow-up (95% CI 1.19-1.74). Patients with MASLD had a higher cumulative HCC incidence than those without MASLD (log-rank test, $p < 0.001$). Multivariable Cox regression analysis revealed that in addition to age, sex, liver stiffness measurement, platelet count, and AFP, MASLD (adjusted hazard ratio 2.07; 95% CI 1.36-3.16; $p < 0.001$) was independently associated with HCC. This finding was confirmed by the Fine-Gray model, which showed a subdistribution hazard ratio of 2.07 (95% CI 1.34-3.19, $p < 0.001$) for MASLD. MASLD significantly mediated CMRFs for HCC development.

Conclusion: After achieving SVR12, patients with MASLD exhibited an increased HCC risk compared to those without MASLD. Vigilant HCC surveillance and control of CMRFs to mitigate the effect of MASLD on HCC remain crucial for this population.

© 2024 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.



Σχολιασμός

Το άρθρο συνεισφέρει σημαντικά σε ένα καίριο κλινικό ερώτημα της «εποχής των DAAs»: ποιος παραμένει σε υψηλό κίνδυνο HCC μετά από SVR₁₂; Η μελέτη δείχνει πειστικά ότι η νέα οντότητα MASLD, όπως ορίζεται με CAP και συνύπαρξη μεταβολικών παραγόντων, δεν αποτελεί απλώς μια τυπική ετικέτα ρίσκου αλλά ένα ουσιαστικό, ανεξάρτητο και ισχυρό προγνωστικό εργαλείο. Παρά την προφανή συσχέτιση μεταξύ MASLD και κλασικών καρδιομεταβολικών παραγόντων, τα πολυπαραγοντικά μοντέλα και η ανάλυση μεσολάβησης δείχνουν ότι ο κίνδυνος HCC «συμπυκνώνεται» περισσότερο στην ίδια την ύπαρξη MASLD παρά στους επιμέρους CMRFs. Αυτό έχει πρακτική σημασία: σε έναν ασθενή με SVR₁₂, ηλικίας π.χ. 60 ετών, με αυξημένο LSM και MASLD, ο κλινικός θα πρέπει να θεωρεί υψηλό τον κίνδυνο HCC, ακόμη και αν κάποιος επιμέρους παράγοντες όπως η υπέρταση ή η δυσλιπιδαιμία είναι ηπιότεροι ή υπό μερική αποκατάσταση. Η χρήση CAP και VCTE στην κλινική πράξη καθίσταται έτσι ακόμη πιο σημαντική, όχι μόνο για την εκτίμηση της ίνωσης αλλά και για την τεκμηρίωση της MASLD ως προγνωστικού δείκτη HCC.

Επιπλέον, το ότι ο σχετικός κίνδυνος HCC στους ασθενείς με MASLD μετά SVR12 πέφτει από το «3–4 φορές» που έχει περιγραφεί σε μη θεραπευμένους HCV ασθενείς στο «≈2 φορές» υποδηλώνει ένα θετικό μήνυμα: η εκκρίζωση του HCV μειώνει, αλλά δεν εξαλείφει, τη συνέργεια HCV–MASLD στην καρκινογένεση. Αυτό ενισχύει την άποψη ότι η επιτυχής αντιική θεραπεία είναι αναγκαία αλλά όχι επαρκής συνθήκη για την πλήρη εξάλειψη του κινδύνου HCC, ειδικά σε όσους έχουν σημαντική μεταβολική επιβάρυνση. Η μελέτη έχει επίσης μεθοδολογικές αρετές, με χρήση εύρωστων στατιστικών εργαλείων (Cox, Fine–Gray, mediation analysis) και σαφή ορισμό MASLD σύμφωνα με διεθνείς συστάσεις. Ωστόσο, τα ευρήματα προέρχονται αποκλειστικά από ανατολικοασιατική κοόρτη, σε πληθυσμό με συγκεκριμένη κατανομή BMI, γονιδιακό υπόστρωμα και επιδημιολογία HCV, οπότε απαιτείται εξωτερική επικύρωση σε ευρωπαϊκούς και άλλους πληθυσμούς με υψηλότερα επίπεδα παχυσαρκίας. Επίσης, η σχεδόν πλήρης επικάλυψη SLD και MASLD στην παρούσα κοόρτη (99,1%) αναδεικνύει ότι, τουλάχιστον σε αυτό το περιβάλλον, η διάκριση SLD/MASLD έναντι NAFLD μπορεί να είναι περισσότερο ορολογική παρά ουσιαστικά διαφοροποιητική, αλλά παρ’ όλα αυτά, η χρήση της νέας ορολογίας ευθυγραμμίζει την έρευνα με τις τρέχουσες διεθνείς κατευθύνσεις.

Κλινικά, η μελέτη στηρίζει την άποψη ότι οι ασθενείς με HCV και MASLD μετά SVR12 πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ομάδα αυξημένου κινδύνου, τόσο όσον αφορά την εντατικοποίηση της επιτήρησης για HCC (π.χ. αυστηρή τήρηση εξαμηνιαίου ελέγχου με υπερηχογράφημα ± AFP), όσο και ως προς την επιθετική αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών παραγόντων (έλεγχος σωματικού βάρους, διατροφή, άσκηση, στατίνες και μετφορμίνη όπου ενδείκνυνται, βέλτιστη ρύθμιση αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης). Τέλος, τα ευρήματα επιβεβαιώνουν ότι η «υπόλοιπη» ηπατοπάθεια μετά την ίαση από HCV (ιδίως η MASLD) δεν είναι δευτερεύον ζήτημα, αλλά ένας από τους κύριους καθοριστικούς παράγοντες της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης και της προφύλαξης από HCC.

Βιβλιογραφία:

1. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, et al. NAFLD and NASH in HCV infection: prevalence and significance in hepatic and extrahepatic manifestations. *Int J Mol Sci* 2016;17:803.

2. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017;66:485–493.

Ελένη Β. Γελαδάρη

Παθολόγος - Ηπατολόγος

Επιμελήτρια, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Ήπατος

Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»