



REVISIÓN

Riesgo de recurrencia del carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con antivirales libres de interferón



Tania Hernández-Alsina^{a,b,◇}, Berta Caballol-Oliva^{b,◇}, Álvaro Díaz-González^b,
Cassia Guedes-Leal^b y María Reig^{b,*}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

^b Grupo BCLC, Unidad de Oncología Hepática, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 16 de octubre de 2018; aceptado el 7 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 28 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
hepatocelular;
Recurrencia;
Libre interferón;
VHC;
AAD

KEYWORDS

Hepatocellular
carcinoma;
Recurrence;
Interferon-free;
HCV;
DAA

Resumen La erradicación del virus de la hepatitis C (VHC) con esquemas libres de interferón (AAD) ha modificado la evolución de la enfermedad ya que más del 95% de los pacientes con cirrosis compensada logran la respuesta virológica sostenida. Sin embargo, el impacto de la erradicación del VHC sobre el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC) es controvertido. Dicha controversia podría dividirse en diversos aspectos fundamentales: el impacto del AAD en la tasa de recurrencia del CHC, la asociación temporal entre el inicio de AAD y el desarrollo de la recurrencia del CHC y finalmente la agresividad de los CHC. Es por ello que esta revisión tiene por objetivo analizar los resultados disponibles en esta población de pacientes desde una perspectiva clínica donde se valoran los riesgos/beneficios de erradicar el VHC con AAD en el contexto de pacientes con CHC en respuesta completa.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Risk of recurrence of hepatocellular carcinoma in patients treated with interferon-free antivirals

Abstract Eradication of the hepatitis C virus (HCV) with interferon-free therapies (DAAs) has modified the course of the disease, as the rate of patients with compensated cirrhosis who achieve a sustained virological response exceeds 95%. However, the impact on development of hepatocellular carcinoma (HCC) is currently in dispute. This argument could be divided into different key points: the impact of DAA on rate of HCC recurrence, the temporal link between

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: MREIG1@clinic.ub.es (M. Reig).

◇ Ambos autores colaboraron por igual.

starting DAAs and HCC recurrence, and finally, the aggressive pattern of HCC. Therefore, the aim of this review is to analyse the available results in this population of patients from a clinical perspective where the risks and benefits of HCV eradication with DAA therapies are evaluated in patients with complete response of HCC.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

Los pacientes con hepatopatía crónica en estadio de cirrosis son pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones y descompensación hepática independientemente de su etiología. Es por ello, que el objetivo principal de todos los médicos dedicados al manejo de estos enfermos es eliminar el agente etiológico (si es posible) o evitar el desarrollo de complicaciones con medidas profilácticas. En el caso de los pacientes con virus de hepatitis C (VHC), la aprobación de los tratamientos libres de interferón e internacionalmente conocidos como antivirales de acción directa (AAD) permiten erradicar el VHC y obtener respuesta virológica sostenida (RVS) en el 90% de los pacientes compensados (Child-Pugh A) y en el 81,6% de los pacientes descompensados (Child-Pugh B y C) al momento de iniciar AAD¹⁻³.

La incorporación de los AAD llevó a la comunidad médica a considerar la erradicación del VHC como una opción de tratamiento adyuvante para disminuir la tasa de recurrencia del carcinoma hepatocelular (CHC). Sin embargo, en el año 2016 una observación clínica y posterior confirmación en un estudio multicéntrico/retrospectivo que lideramos desde las Unidades de Oncología Hepática y Hepatitis Virales del Hospital Clínic de Barcelona alertó a la comunidad científica sobre la posible asociación temporal (tiempo entre el inicio del tratamiento con AAD y el desarrollo de recurrencia de CHC), así como la presencia de una tasa de recurrencia mayor de la observada habitualmente en pacientes a los que se les documenta respuesta completa (RC)⁴⁻¹². De forma simultánea, otra cohorte italiana de características similares describió resultados prácticamente idénticos¹³.

Han pasado más de 2 años desde dichas publicaciones e investigadores de todo el mundo se han hecho eco de las mismas y han evaluado el impacto de los tratamientos libres de interferón en cohortes de datos retrospectivas que se habían diseñado con otros objetivos o han puesto en marcha cohortes prospectivas con el objetivo de analizar el desarrollo de recurrencia de CHC.

Por lo cual, el objetivo de esta revisión es analizar críticamente los resultados disponibles y no simplemente transcribir las conclusiones de los manuscritos publicados. Por ello el lector podrá identificar que hay interpretaciones de los resultados originales que no coinciden exactamente con las conclusiones de los autores. Esto nos permite revisar la literatura desde una perspectiva clínica donde se valoran los riesgos/beneficios de erradicar el VHC en el contexto del paciente con carcinoma hepatocelular en RC.

La [tabla 1](#) describe las características de todas las publicaciones en relación con la recurrencia de CHC, la metodología utilizada y los resultados observados.

Tasa de recurrencia del carcinoma hepatocelular en el contexto del tratamiento de la hepatitis C con esquemas libres de interferón

Trabajos originales e interpretación de los mismos

Tras la publicación de los dos trabajos originales^{4,13}, se publicaron cartas al editor con resultados similares a los mismos y otras con resultados opuestos que sugerían que comenzar el tratamiento antiviral durante los primeros 6 meses de documentarse la RC era la causa de una mayor tasa de recurrencia o que la inclusión de pacientes tratados con quimioembolización (QE) podría haber condicionado dicha asociación (por considerar la QE como un tratamiento sin intención curativa)^{14,15}. En este sentido, Cammà et al.¹⁴ realizaron un análisis post-hoc de los resultados de nuestro estudio⁴ concluyendo que la indicación precoz del AAD (durante los primeros 6 meses de documentarse la RC) se asociaba al aumento de recurrencia del CHC. Sobre la base de dicho análisis, la recomendación de los autores fue la de iniciar el tratamiento antiviral más allá de los primeros 6 meses de documentarse la RC con el fin de así evitar un falso aumento de la recurrencia del CHC al descartar todos aquellos pacientes con fallo al tratamiento oncológico.

Tomando como base racional la interpretación de Cammà et al., otros autores concluyen sus trabajos con la misma recomendación^{16,17}. Sin embargo, en un trabajo prospectivo del mismo grupo italiano¹⁸ en el cual incluyeron pacientes similares a Reig et al.⁴, ya que incluyeron 143 pacientes con RC y sin evidencia de nódulos no caracterizados (86% Child-Pugh A, 100% BCLC 0/A), observaron que los factores predictivos de recurrencia del CHC eran la historia previa de recurrencia de CHC y el tamaño del CHC¹⁸. No obstante, no identificaron que el tiempo transcurrido entre la RC y el inicio de AAD fuera un factor predictivo de recurrencia. Este hallazgo sugiere que la recomendación inicial de iniciar tratamiento con AAD mas allá de los 6 meses de documentarse la RC para evitar o disminuir el riesgo de recurrencia fue solo una sobreinterpretación de los datos de Reig et al.⁴. De hecho, la recurrencia dentro del primer año de iniciar el tratamiento con AAD en pacientes BCLC 0/A fue del 40% en pacientes sin historia de recurrencia de CHC previa y

Tabla 1 Publicaciones que evalúan la incidencia o recurrencia de carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con esquemas que incluyen tratamientos libres de interferón (AAD) y aquellos que incluyen interferón

Autores, año	Revista	Tipo de publicación	Tipo de estudio	n	% de pacientes con cirrosis en la cohorte	Child-Pugh	%	Tratamiento VHC	Periodo de análisis		Seguimiento (mediana)	CHC (%)		Asociación temporal (mediana)	
									Inicio de seguimiento	Final del seguimiento		Incidencia	Recurrencia	AAD-CHC de novo	AAD-recurrencia
Libre de interferón (AAD)															
Faillaci et al., 2018 ³¹	Hepatology.	Original	Prospectivo	Estudio 1: 242 (126 VHC tratados y 116 recibieron IFN)	75,6	CPA	90,7	AAD ± RBV	Biopsia previa a fecha de inicio de AAD	NR	3 meses	11,5	7,65	3,3 ± 5,3 meses	3,9 ± 3,8 meses
Cabibbo et al., 2017 ¹⁸	Aliment Pharmacol Ther.	Original	Prospectivo	143	100	CPB	8,8	AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento	9,1 meses	NA	20,3	NA	^a Historia previa de recurrencia: > 39,7% al 1.º año Sin historia previa de recurrencia: 20,9% al 1.º año
						CPC	0,5								
						CPA	86								
Reig et al., 2017 ^{20,32}	Semin Liver Dis. e ILC2017	Original	Retrospectivo	77	94,8	CPB CPA	14 85,7	AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento	12,4 meses	NA	27,3	NA	3,5 (IQR: 2-7,6)
Calleja et al., 2017 ³³	J Hepatol.	Original	Retrospectivo	1.567	46,7/57,4	CPB CPA	6,5 98,6/90,3	^b	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento/muerte/TH	6-9 meses	6 m: 0,44; 12 m: 0,77; 18 m: 0,93	6 m: 12,9; 12 m: 30	18 meses	12 meses
Ida et al., 2017 ³⁴	Dig Dis.	Original	Retrospectivo	1.758 100	NR	CPB CPA	1,4/9,7 NR	SOF + LDV AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento/tto CHC	15 meses	6 (5/83)	70,6	NA	NA (5/12 en < 3meses)
Ikeda et al., 2017 ¹⁹	Dig Dis Sci.	Original	Retrospectivo	177	NR	CPB CPC CPA	NR NR 89,8	AAD	Fin de AAD	Último seguimiento/muerte	20,7 meses	NA	34,5	NA	NR
						CPB CPC CPB CPB CPA CPA	10,2 0 20 NR NR 100								
Ogawa et al., 2017 ³⁵	Aliment Pharmacol Ther.	Original	Retrospectivo	1.675 (152 con historia de CHC; 1.525 sin historia de CHC)	21,6	CPA	100	AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento/muerte/TH	17 meses	2,7	17,1	Sí	Sí
Shimizu et al., 2017 ³⁶	Indian J Gas-troenterol.	Original	Retrospectivo	23	65,2 (F4)	CP	NR	AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento/muerte	8,4 meses (con historia de recurrencia de CHC) 8,8 (sin historia de recurrencia de CHC)	NA	43	NA	2,5 meses

Tabla 1 (continuación)

Autores, año	Revista	Tipo de publicación	Tipo de estudio	n	% de pacientes con cirrosis en la cohorte	Child-Pugh	%	Tratamiento VHC	Periodo de análisis		Seguimiento (mediana)	CHC (%)		Asociación temporal (mediana)	
									Inicio de seguimiento	Final del seguimiento		Incidencia	Recurrencia	AAD-CHC <i>de novo</i>	AAD-recurrencia
Renzulli et al., 2018 (actualizado de Conti et al.) ²¹	Eur Radiol.	Original	Retrospectivo	344 (59 con historia de CHC)	100	CPA	88,7	AAD	Fin de AAD	Último seguimiento/ muerte/TH	12-18,5 meses	3,86	30,5	83 días	81 días
Reig et al., 2016 ⁴	J Hepatol.	Original	Retrospectivo	58 ^c	94,8	CPB CPA	11,3 91	AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento/ muerte/TH	5,7 meses	NA	27,6	NA	3,5 meses
Conti et al., 2016 ¹³	J Hepatol.	Original	Retrospectivo	344 (59 con historia de CHC)	100	CPB CPA	5,4 3,6 88,7	AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento/ muerte/TH	6 meses	3,16	28,8	NR	
Zavaglia et al., 2017 ³⁷	J Hepatol.	Carta	NA	31	100	CPB CPA	11,3 81	AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento	8	NA	3,2	NR	19,3 meses
Tratamientos con interferón o libres de interferón (AAD)															
Adhoute et al., 2018 ²⁸	Eur J Gastro- enterol Hepatol.	Original	Retrospectivo (<i>Propensity score</i>)	22	100	CPA	82	AAD	Fecha de inicio de AAD	Último seguimiento/ muerte	19 meses	NA	41	NA	7 meses
				49 (controles)		CPB	18	Sin tratamiento VHC			19 meses		35		
Mashiba et al., 2018 ³⁸	PloS One	Original	Retrospectivo (<i>Propensity score</i>)	148	NA (Fib score)	CPA	NA	IFN	Fecha de fin de AAD	Último seguimiento/ muerte	25,5 meses	NA	NR	NA	NR
Merchante et al., 2018 ³⁹	AIDS.	Original	Retrospectivo/ Prospectivo	368 322 (VIH-VHC)	100	CPB CPA	NA 53	AAD	Fecha de inicio de tto	NR	7,7 meses 10 meses	NA	NR 25% en IFN; 8 con historia previa de CHC 21% en AAD; 31 con historia previa de CHC	NA	22 meses
						CPB	32	IFN							
Bielen et al., 2017 ⁴⁰	J Viral Hepat.	Original	Retrospectivo	567	IFN + AAD: 46,8	CPC CPA	15 100	AAD IFN + AAD	Fecha de fin de tto	Último seguimiento/ muerte	6 meses	1,7	0	NR	24 meses
Virlogeux et al., 2017 ⁴¹	Liv Int.	Original	Retrospectivo	68 (solo 34% tratados)	AAD: 67,1 100	CP	NR	AAD AAD (23)	Fecha de remisión del CHC	Último seguimiento	Tratados: 35,7 NA meses. No tratados: 15,4 meses	1,1 NA	15 47,8	NA	13 meses
								Sin tto VHC (45)				NA	73,3		
El Kassas et al., 2018 ²²	J Viral Hepat.	Original	Prospectivo	116	100	CPA	89,7	AAD (53)	Fecha de respuesta radiológica completa	Último seguimiento/ muerte	16	NA	37,7	NA	NR
						CPB CPC CP	10,3 0 NR	NA			23 7,5 años	NA 2,5	25,4 53	NA	NA
Nagata et al., 2017 ⁴²	J Hepatol.	Original	Retrospectivo (<i>Propensity score</i>)	1.897	NR	CP	NR	IFN (1.145)	Fecha del tto curativo para CHC inicial	Recurrencia CHC/último seguimiento		1,1	29		
								AAD (752)							

Tabla 1 (continuación)

Autores, año	Revista	Tipo de publicación	Tipo de estudio	n	% de pacientes con cirrosis en la cohorte	Child-Pugh	%	Tratamiento VHC	Periodo de análisis		Seguimiento		CHC (%)		Asociación temporal (mediana)	
									Inicio de seguimiento	Final del seguimiento	(mediana)	Incidencia	Recurrencia	AAD-CHC <i>de novo</i>	AAD-recurrencia	
Warzyszyńska et al., 2017 ⁴³	Clin Exp Hepatol.	Carta	NA	51	NR	CP	NR	AAD 19	NR	NR	NR	NR	NR	AAD 42	NR	Días posresección: 265 en AAD 532 en no AAD
Zanetto et al., 2017 ⁴⁴	Liver Transpl.	Original	Retrospectivo (caso-control)	46	100	CPA	60,9	No AAD 32 (control) AAD 23	Fecha de inicio de tto	Último seguimiento/muerte	10 meses	NR	AAD 12,5	NR	NR	NR
						CPB	23,9	NO AAD 23 (control)			7 meses	NO AAD 8,3				
Tsai et al., 2017 ⁴⁵	J Hepatol.	Carta	NA	105	NR	CPC	15,2	pegIFN + RBV	NR	NR	6 meses pos-tratamiento	NA	22,9	NR	NR	
ANRS cohorts, 2016 ²⁴	J Hepatol.	Original	Prospectivo/Retrospectivo ^d	HEPATHER (n = 267): AAD = 189 ^d CIRVIR (n = 79): 100 AAD = 13	77,5	CPC	NA	AAD+ / AAD—	NR	Último seguimiento	AAD+: 20,2 meses; AAD—: 26,1 meses	NA	HR 1,21 (IC 95% [0,62-2,34], p = 0,5782)	NA	NR	
								AAD+ / AAD—	Tto de CHC	Último seguimiento	21,3 meses		HR 0,41 (IC 95% [0,05-3,08], p = 0,386)		NR	
								AAD+ / AAD—	TH	Último seguimiento	NR		2,2 ^e		7 ± 3 meses	
Petta et al., 2017 ⁴⁶	Aliment Pharmacol Ther.	Análisis post-hoc de información de otras publicaciones	Retrospectivo	CUPILT (n = 314) AAD = 314 ^d	100	CPA	91	AAD	Tto de CHC	Último seguimiento	18 meses	NA	27,6	NA	NR	
				57	100	CPB CPC CPA CPB CPC	5 4 90 10 (—)	IFN			34 meses		38,6		NR	
Torres et al., 2016 ¹⁵	J Hepatol.	Carta	NA	8	87,5	CPA	42,9	AAD	Uso de AAD	NR	12 meses	NA	0	NA		
Yang et al., 2016 ⁴⁷	J Hepatol.	Carta	NA	63 (no AAD)	NR	NR	NR	No AAD	TH	NR	NR	NR	9,6	NA	NR	
				18 (AAD)		AAD		NT		4/5 pacientes en los primeros 6 meses post-TH	27,8					
Minami et al., 2016 ⁴⁸	J Hepatol.	Carta	NA	578 (IFN)	100	CPA	100	IFN	NR	Último seguimiento	1,3 años	NA	29,6	NA	5,8 meses	
				27				AAD								
				38	100	CPA	100	IFN								
				861	100	CPA	74	Sin tratamiento VHC			NR		68,4		5,4 meses	
													64,2		NR	

AAD: agentes antivirales directos; CHC: carcinoma hepatocelular; CPA: Child-Pugh A score; CPB: Child-Pugh B score; CPC: Child-Pugh C score; IFN: interferón; NA: no aplicable; NR: no reportado; RBV: ribavirina; TH: trasplante hepático; Tto: tratamiento; VHC: virus hepatitis C.

^a De acuerdo con la figura 4 de Cabibbo et al.¹⁸.

^b Tratamiento con OMV/PTV/r + DSV ± ribavirina.

^c Cohorte actualizada en el ILCA 2016 (77 pacientes; mediana de seguimiento: 8,2 meses; 27,3% de recurrencia de CHC; 14,3% evolucionaron a CHC terminal; 47,6% quimioembolización transarterial, radioembolización o regorafenib después de la recurrencia; 38,1% candidatos a resección, tratamiento percutáneo o trasplante hepático después de la recurrencia.

^d El desarrollo de CHC no era un objetivo de estudio primario. Los datos proceden de análisis retrospectivo.

^e Se observó recurrencia de CHC en 7 pacientes (2,2%) (edad media: 58,0 ± 8,4 años) dentro de una media de tiempo después de TH de 70 ± 64 meses, 7 ± 3 meses, 21 ± 14 semanas tras la introducción de AAD y después de obtener respuesta viral, respectivamente. Cinco de los 7 pacientes (71%) murieron 58 ± 47 meses después del TH.

^f Incidencia anual.

de más de un 60% en aquellos que presentaban historia de recurrencia previa. Por ello, el hecho de que no observaran que la recurrencia se relacione con el momento en que se inicia el tratamiento antiviral y que las tasas de recurrencias descritas en su trabajo son similares a las descritas originalmente por nuestro trabajo valida los datos reportados en los trabajos originales^{4,13}. El impacto de la historia previa de recurrencia (un factor que está directamente relacionado con el riesgo de recurrencia y que ha sido ampliamente estudiado) fue también analizado por Ikeda et al.¹⁹ y, al igual que Cabibbo¹⁸, observaron que los pacientes con antecedente de recurrencia CHC al momento de iniciar AAD presentaron mayores tasas de recurrencia. Sin embargo, los mismos autores¹⁹ realizaron un estudio caso-control en el que compararon pacientes tratados con AAD posteriormente de recibir su primer tratamiento para el CHC versus aquellos pacientes que no recibieron tratamiento antiviral (no AAD), pero no se tuvo en cuenta el número de tratamientos previos para CHC. Este factor que se ha omitido en la selección de pacientes es un factor predictor de recurrencia de CHC y por lo tanto introduce un sesgo de selección. Los autores comparan pacientes que parten de un perfil de riesgo diferente y por ende invalida cualquier tipo de interpretación. Es por ello que, pese a presentarse el trabajo como un estudio caso-control ajustado por edad y BCLC, la conclusión en relación con una menor tasa de recurrencia en pacientes tratados con AAD en comparación con los pacientes no tratados no es válida.

Adicionalmente, otros trabajos reportaron recurrencias de CHC que varían de un 23,6% a más de un 60%¹⁸⁻²² y que validan los datos iniciales reportados por nuestro trabajo multicéntrico y el grupo italiano de Bologna^{4,13}.

Publicaciones con resultados opuestos a las publicaciones originales e interpretación de los mismos

Sin embargo, cohortes con un número de pacientes mayor y prospectivas en las cuales el desarrollo de CHC no formaba parte de los objetivos primarios, también evaluaron el desarrollo de recurrencia de CHC^{23,24} y llegan a conclusiones diferentes, ya que no observan un cambio en la tasa de recurrencia. ¿Cómo puede explicarse dicha discrepancia? ¿Es el tamaño de la muestra el factor que determina la presencia de resultados discordantes? En líneas generales puede considerarse que disponer de cohortes de pacientes amplias se asociaría a resultados más confiables. No obstante, el disponer de una muestra amplia pero que no estudia el evento de interés agrega un nuevo sesgo a esta controversia y dicho sesgo no puede ser minimizado con herramientas estadísticas. En este sentido, parte de la comunidad médica considera que los trabajos que disponen de un gran tamaño muestral disponen de datos robustos y con ello refutan la hipótesis planteada en 2016 sobre un cambio en la tasa de recurrencia. Sin embargo, para estudiar el impacto de cualquier factor en el desarrollo de CHC es necesario disponer de estudios que consideren el desarrollo de CHC como objetivo primario ya que es un evento que solo se identifica por medio de pruebas de imagen. La ausencia de imágenes preestablecidas y regladas imposibilita la observación del evento. En este sentido, la mayoría de las cohortes que estudian la

evolución de pacientes con VHC realizan determinaciones sanguíneas al inicio del tratamiento, en los puntos de interés del tratamiento antiviral, al final del tratamiento y al momento de definir la obtención de la RVS. Sin embargo, los seguimientos suelen restringirse hasta la valoración de RVS, y el cribado de CHC por medio de ecografía no forma parte de los estudios. Todo ello podría explicar por qué, pese a observar asociación temporal y CHC en estadios más avanzados, no observen un cambio en la tasa de recurrencia. Por todo ello, el tamaño muestral no es condición *sine qua non* para considerar mayor robustez al momento de analizar/comparar los resultados con un estudio de menor tamaño muestral pero diseñado con el fin de estudiar el desarrollo del CHC. Esta interpretación es aplicable tanto a trabajos que analizan incidencia como recurrencia de CHC.

Otro autores optaron por realizar un metaanálisis²⁵ para analizar el impacto de AAD en el contexto de la recurrencia de CHC, pero la elevada heterogeneidad (I²: 89%) observada en dicho estudio invalida las conclusiones realizadas por los autores. La heterogeneidad descrita está condicionada por las características de los estudios incluidos (diferentes poblaciones, seguimientos y puntos de análisis, así como nivel de evidencia de la información seleccionada) y que no se puede minimizar a pesar de utilizar herramientas estadísticas con este fin (metarregresión). Es por ello, que dadas las limitaciones de los trabajos analizados y la imposibilidad de realizar trabajos prospectivos y aleatorizados continúa el debate en relación con el impacto de los AAD en términos de la tasa de recurrencia. Sin embargo, lo que sí ha quedado demostrado es que la erradicación del VHC con esquemas libres de interferón no elimina el riesgo de recidiva de CHC. Desde un punto de vista práctico y en el contexto de pacientes con cirrosis hepática compensada en los cuales el objetivo es, no solo erradicar el VHC con fines epidemiológicos, sino también evitar el riesgo de descompensación (incluyendo la recurrencia del CHC), su indicación es controvertida. El motivo de la controversia está definido por el riesgo/beneficio que presenta cada paciente antes de iniciar el tratamiento antiviral. Este riesgo no está establecido y dependerá de si logra o no la RVS, ya que se ha demostrado que los pacientes que no logran RVS tienen mayor riesgo de desarrollar CHC. Por otro lado, el beneficio de lograr erradicar el VHC (95%) se asocia a menor número de complicaciones de la hepatopatía, pero el riesgo de evitar el desarrollo de CHC no está establecido. Desafortunadamente se desconoce el beneficio del tratamiento antes de iniciarlo, ya que en los pacientes con historia de CHC este es variable y depende de características basales tales como el grado de hipertensión portal y su evolución postinicio de AAD, la presencia o no de RC y el estadio del CHC. En relación con este tema, si tomamos como base los datos de Cabibbo et al.²⁶, el riesgo de recurrencia esperado de CHC tras documentar RC se incrementa con el tiempo partiendo de un 21% al año hasta un 64% a los 5 años (41,5 y 61% a los 2, 3 y 4 años, respectivamente). Lo mismo sucede con el riesgo de descompensación, que se incrementa desde solo un 10% al año hasta un 44% a los 5 años en pacientes con VHC compensados que no recibieron tratamiento para VHC (21,3 y 36% a los 2, 3 y 4 años, respectivamente), que presentaban un CHC en estadio temprano y que lograron la RC. Por lo cual, de acuerdo con dicho trabajo (que refleja la historia natural

de pacientes con VHC no tratados), el riesgo de descompensación siempre es menor que el riesgo de recurrencia. Si a estos datos, sumamos la controversia con relación a la tasa de recurrencia del CHC, la decisión de tratar a estos pacientes debe ser individualizada. Es por ello que en el Hospital Clínic de Barcelona, los pacientes con antecedente de CHC son informados del riesgo de recurrencia, riesgo de descompensación y, a la espera de resultados que invaliden la alarma inicial publicada en el año 2016, no se aconseja el tratamiento con esquemas libres de interferón. En este sentido, el trabajo reciente de Huang et al.²⁷ sugiere que los pacientes tratados con AAD no tienen mayor riesgo de recurrencia que los no tratados. Sin embargo, dicha afirmación carece de robustez por los siguientes motivos: a) el riesgo de recurrencia era mayor en pacientes no AAD [los pacientes no AAD eran mayoritariamente pacientes sin RC al momento del análisis (67,8% vs. 98,4% en el grupo AAD; $p < 0,001$) y pacientes con mayor grado de descompensación sin opción a tratamiento en lista de espera en comparación con los pacientes que recibieron AAD (50,5% Child-Pugh B/C en el grupo no AAD vs. 33,8% en grupo AAD; $p = 0,006$); b) el resultado del *propensity score* ($n = 59$ vs. $n = 61$ pacientes) no permite concluir que los pacientes AAD tienen el mismo riesgo que los no AAD porque los intervalos de confianza incluyen el 1 [univariado (HR, 1,02; IC 95%, 0,65-1,60; $p = 0,93$) y el multivariado (HR, 0,91; IC 95%, 0,58-1,42; $p = 0,67$)]. La interpretación adecuada de estos resultados es que no se puede excluir que tengan resultados similares porque según el resultado multivariado el riesgo de recurrencia en el grupo AAD puede ser hasta 1,42 veces mayor que en el grupo no AAD.

Asociación temporal entre el inicio del tratamiento antiviral con esquemas libres de interferón y el desarrollo de recurrencia del carcinoma hepatocelular

Para poder valorar adecuadamente el impacto de la tasa de recurrencia y llegar a una conclusión inequívoca se necesitarían trabajos aleatorizados. Sin embargo, para el estudio de la asociación temporal este tipo de estudios no es indispensable. La asociación temporal es un «patrón de temporalidad entre un determinado factor y un evento de interés» y como en cualquier otro patrón, la repetición del mismo lo valida.

Sorprendentemente, los títulos y conclusiones de la mayoría de las publicaciones sugieren que no se observa una asociación temporal entre el inicio de AAD y el desarrollo de recurrencia de CHC y/o que el tratamiento con AAD disminuye o no modifica la recurrencia del CHC. Sin embargo, el análisis detallado de dichas publicaciones refleja una clara asociación temporal en la mayoría de los estudios, tal y como se puede observar en la [tabla 1](#) de esta revisión y gráficamente en la figura 4 de Adhoute et al.²⁸. En este sentido, Colombo y Boccaccio¹⁶, en una carta de opinión de experto llamada «News & Views», concluyen que el tiempo entre la RC y el desarrollo de la recurrencia del CHC es más corto en los pacientes tratados con AAD que en pacientes no tratados o tratados con esquemas que incluyen interferón. Pese a que la forma de expresar la asociación temporal es diferente,

¿cómo podría explicarse un acortamiento entre la RC y el desarrollo de recurrencia de CHC sin asociación temporal?

Forma de presentación y velocidad de progresión de la recurrencia del carcinoma hepatocelular en el contexto del tratamiento libre de interferón

La forma de presentación y velocidad de progresión de la recurrencia del CHC se simplifica en el término de «agresividad tumoral». La agresividad del CHC en el contexto del tratamiento con AAD es otro tema de controversia en la comunidad médica actual. La agresividad tumoral puede evidenciarse por la clínica que presenta el paciente, el impacto que tiene el CHC sobre la función hepática y/o la carga tumoral al momento del diagnóstico del CHC. La clasificación BCLC²⁹ contempla los factores pronósticos y clasifica a los pacientes en estadios que varían desde BCLC 0 (CHC único ≤ 2 cm), que es el estadio más temprano, a pacientes en estadio terminal (BCLC-D) en el cual, independientemente de la carga tumoral, los pacientes desarrollan síntomas relacionados con el tumor (ECOG-PS ≥ 2) y/o descompensación hepática (Child-Pugh B-C) sin opción de trasplante hepático. Sin embargo, no solo la presentación del CHC, sino también la evolución de los pacientes, como se mencionó previamente, es lo que marca el grado de agresividad. En este sentido, la actualización de nuestra cohorte original²⁰ en la cual se incluyeron un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento ($n = 77$, mediana de seguimiento: 12,4 meses) pone en evidencia que tanto el patrón de aparición como la evolución de las recurrencias es agresiva. En dicho análisis, el 32,4% de los pacientes desarrollaron recurrencia del CHC a pesar de ser pacientes que presentaban RC sin evidencia de nódulos no caracterizados al momento de iniciar AAD, y el 6,5% falleció por progresión del CHC dentro del primer año de iniciar el tratamiento con AAD. Adicionalmente, en el 28,6% de los pacientes la forma de presentación de la recurrencia del CHC fue en estadio BCLC B/C y en el 14,3% en estadio BCLC-D. Sin embargo, el 33% de los pacientes a los que se les pudo ofrecer un tratamiento específico (resección, tratamiento percutáneo, tratamientos locorregionales o sistémicos; $n = 19$) desarrolló recurrencia del CHC o progresó dentro de los primeros 6 meses de tratamiento con AAD (solo un paciente tuvo opción de recibir trasplante hepático como tratamiento de la recurrencia del CHC).

Estos resultados desalentadores (a pesar de realizar una selección pormenorizada de los pacientes para minimizar una sobrevaloración de la recurrencia y considerando solo aquellos pacientes con RC pero sin presencia de nódulos no caracterizados) llevaron a parte de la comunidad médica a considerar que los resultados publicados estarían condicionados por haber incluido pacientes tratados con QE. Sin embargo, ninguno de los pacientes tratados con QE en nuestra cohorte desarrolló recurrencia o progresión del CHC durante el seguimiento²⁰. Pero dado que se podría considerar un sesgo de selección la inclusión de pacientes tratados con QE y atendiendo a las críticas recibidas en este sentido en la actualización de nuestra cohorte, realizamos el mismo análisis que en la cohorte original excluyendo los pacientes tratados con QE y solo considerando aquellos pacientes en

estadio BCLC 0-A que iniciaron el tratamiento con AAD dentro de los 4 meses de haberse documentado la RC (n = 20). En dicho análisis observamos que 9 pacientes desarrollaron recurrencia del CHC (45%) y 4 fallecieron por progresión del CHC dentro de los primeros 16 meses de recibir el tratamiento con AAD (a los 9, 10, 15 y 16 meses postinicio del tratamiento con AAD). Posteriormente, este patrón de agresividad fue descrito por otros autores^{18,19,21,22,30}; a pesar de que no lo mencionen como asociación temporal describen un tiempo de seguimiento corto y mencionan el evento, por ende la recurrencia se presentó en dicho periodo de tiempo. Otro punto a tener en cuenta es la presencia de mayor invasión microvascular descrito por Renzulli et al.²¹.

Es por ello que a pesar de no poder hacer una comparación directa entre las cohortes que estudian este fenómeno, el trabajo de Cabibbo et al.²⁶ describe que el 21% de los pacientes con VHC y CHC en estadios iniciales, que logran RC después de recibir tratamientos con intención curativa y que no recibieron tratamiento para el VHC, desarrollaron recurrencia del CHC dentro del primer año de documentarse la RC. Este porcentaje de pacientes (21%) es francamente menor que el descrito en nuestra cohorte (32,4%) o en otras cohortes estudiadas posteriormente en las cuales las tasas de recurrencia varían desde un 23% a más de un 60% en función de la historia previa de recurrencia^{19,22,26}.

Otro factor indirecto de agresividad es la supervivencia global de los pacientes, y según la cohorte de pacientes no tratada para el VHC publicada por Cabibbo et al.²⁶, el 3% de los pacientes fallecieron dentro del primer año de documentarse la RC del CHC, cifra de nuevo marcadamente inferior a la observada en nuestra cohorte (6,5%)⁴ o en la cohorte de pacientes tratados con AAD por el grupo de Cabibbo et al. (4,2%)¹⁸. Cabe resaltar que las características basales de las 2 cohortes publicadas por Cabibbo et al.^{18,26} son similares pero no idénticas. En la cohorte de pacientes tratados con AAD se excluyeron todos aquellos pacientes con nódulos no caracterizados¹⁸. Sin embargo, en la cohorte de pacientes no tratados para el VHC dichos pacientes no fueron excluidos y de este modo es esperable que estos pacientes tengan un porcentaje de recurrencia superior y supervivencia inferior que los pacientes sin nódulos no caracterizados²⁶. Por lo tanto, las diferencias podrían ser aún más amplias que las que se observan en una simple comparación directa entre ambas cohortes.

Actualmente aún hay autores que consideran que el patrón de agresividad no debe considerarse una particularidad de los pacientes que reciben AAD. Sin embargo, la mayoría de ellos no descartan dicha hipótesis y sugieren que se debe estudiar¹⁶.

Conclusiones

Por lo cual, podemos concluir que, a 2 años de la alarma inicial, el debate sobre la asociación temporal (inicio del tratamiento antiviral libre de interferón y el desarrollo de recurrencia de CHC) y la tasa de recurrencia inesperada continúa abierto. El escepticismo inicial ha evolucionado a: a) la aceptación de que el riesgo de recurrencia del CHC no se elimina a pesar de erradicar el VHC con AAD; b) que se observa un acortamiento en el tiempo entre la RC y el desarrollo de CHC en los pacientes tratados con AAD; c) la no

negación de que el patrón de agresividad es un factor clave en la evolución de estos pacientes.

Por todo ello, el desafío para los próximos años será responder a la pregunta: ¿cómo podemos explicar un acortamiento en el tiempo entre la RC y el desarrollo de CHC en los pacientes tratados con AAD sin aceptar la presencia de asociación temporal, un cambio en la tasa de recurrencia y la presencia de un CHC más agresivo?

El avance del tratamiento del VHC ha determinado un impacto inequívoco en la erradicación del VHC, pero a su vez, ha dado lugar a una nueva área de investigación que nos desafía a estudiar y comprender mecanismos relacionados con la hepatocarcinogénesis que aún desconocemos. Sin embargo, dado que el seguimiento de los pacientes tratados con AAD es aún muy corto no se puede conocer cuál será el impacto a largo plazo. Por todo ello, actualmente no disponemos de datos que nos permitan valorar el riesgo/beneficio del impacto de AAD en relación con la recurrencia a largo plazo porque esto dependerá de si logra o no la RVS.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III, España (beca número CM15/00050 y PI15/00145).

Conflicto de intereses

Tania Hernández Alsina: honorarios de viaje de Bayer.

Berta Caballol-Oliva: honorarios de viaje de Bayer.

Álvaro Díaz-González: *speaker* y honorarios de viaje de Bayer. Becas de viaje de BTG.

Cassia Regina Guedes-Leal: honorarios de viaje de Bayer.

María Reig: asesoría para Bayer, BMS, Roche, Ipsen, AstraZeneca y Lilly. Honorarios conferencia de Bayer, BMS, Gilead y Lilly. Becas de investigación de Bayer e Ipsen.

Bibliografía

1. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;64:1224–31.
2. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599–607.
3. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1062–8.
4. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016;65:719–26.
5. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1344–54.
6. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid

- polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1996;334:1561–8.
7. Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. *Ann Surg.* 1996;223:297–302.
 8. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg.* 1999;229:216–22.
 9. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;38:200–7.
 10. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44:1543–54.
 11. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:1995–2004.
 12. Nault J, de Reyniès A, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. *Gastroenterology.* 2013;145:176–87.
 13. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016;65:727–33.
 14. Cammà C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: much ado about nothing. *J Hepatol.* 2016;65:861–2.
 15. Torres H, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: first, do no harm by withdrawing treatment. *J Hepatol.* 2016;65:862–4.
 16. Colombo M, Boccaccio V. HCV therapy and risk of liver cancer recurrence: who to treat? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:392–3.
 17. Saraiya N, Yopp AC, Rich NE, Odewole M, Parikh ND, Singal AG. Systematic review with meta-analysis: recurrence of hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:127–37.
 18. Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavò MR, Madonia S, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:688–95.
 19. Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Kominami Y, Fujiyama S, Sezaki H, et al. Direct-acting antivirals decreased tumor recurrence after initial treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2017;62:2932–42.
 20. Reig M, Boix L, Mariño Z, Torres F, Forns X, Bruix J. Liver cancer emergence associated with antiviral treatment: an immune surveillance failure? *Semin Liver Dis.* 2017;37:109–18.
 21. Renzulli M, Buonfiglioli F, Conti F, Brocchi S, Serio I, Foschi FG, et al. Imaging features of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma developed after direct-acting antiviral therapy in HCV-related cirrhosis. *Eur Radiol.* 2018;28:506–13.
 22. El Kassas M, Funk AL, Salaheldin M, Shimakawa Y, Eltabbakh M, Jean K, et al. Increased recurrence rates of hepatocellular carcinoma after DAA therapy in a hepatitis C-infected Egyptian cohort: a comparative analysis. *J Viral Hepat.* 2018;25:623–30.
 23. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology.* 2017;153:996–1005.
 24. The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 2016;65:734–40.
 25. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017;67:1204–12.
 26. Cabibbo G, Petta S, Barbara M, Attardo S, Bucci L, Farinati F, et al. Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;67:65–71.
 27. Huang AC, Mehta N, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatology.* 2018;68:449–61.
 28. Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, Sellier F, Castellani P, Oules V, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in hepatitis C virus-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:368–75.
 29. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391:1301–14.
 30. Abdelaziz A, Nabil M, Abdelmaksoud A, Shousha H, Cordie A, Hassan E, et al. De-novo versus recurrent hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:39–43.
 31. Faillaci F, Marzi L, Critelli R, Milosa F, Schepis F, Turolo E, et al. Liver angiopoietin-2 is a key predictor of de novo or recurrent hepatocellular cancer after HCV direct-acting antivirals. *Hepatology.* 2018;68:1010–24.
 32. Reig M, Mariño Z, Parelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy. En: ILCA 10th Annual Conference, 9–11 September 2016. Vancouver, Canada: International Liver Cancer Association; 2016.
 33. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol.* 2017;66:1138–48.
 34. Ida H, Hagiwara S, Kono M, Minami T, Chishina H, Arizumi T, et al. Hepatocellular carcinoma after achievement of sustained viral response with daclatasvir and asunaprevir in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis.* 2017;35:565–73.
 35. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Dohmen K, Higashi N, Takahashi K, et al. Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;47:104–13.
 36. Shimizu H, Matsui K, Iwabuchi S, Fujikawa T, Nagata M, Takatsuka K, et al. Relationship of hepatitis B virus infection to the recurrence of hepatocellular carcinoma after direct acting antivirals. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36:235–8.
 37. Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, Mazzarelli C, Pontecorvi V, Ciaccio A, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol.* 2017;66:236–51.
 38. Mashiba T, Joko K, Kurosaki M, Ochi H, Osaki Y, Kojima Y, et al. Does interferon-free direct-acting antiviral therapy for hepatitis C after curative treatment for hepatocellular carcinoma lead to unexpected recurrences of HCC. A multicenter study by the Japanese Red Cross Hospital Liver Study Group. *PLoS One.* 2018;13:e0194704.

39. Merchante N, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Merino E, Ibarra S, Galindo MJ, et al. Hepatocellular carcinoma after sustained virological response with interferon-free regimens in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2018;32:1423–30.
40. Bielen R, Moreno C, van Vlierberghe H, Bourgeois S, Mulkey J-P, Vanwolleghem T, et al. The risk of early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C-infected patients treated with direct-acting antivirals with and without pegylated interferon: A Belgian experience. *J Viral Hepat*. 2017;24:976–81.
41. Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, Bailly F, Maynard M, Ouziel G, et al. Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2017;37:1122–7.
42. Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, et al. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2017;67:933–9.
43. Warzyszyńska K, Jonas M, Wasiak D, Kosieradzki M, Małkowski P. Accelerated hepatocellular carcinoma recurrence rate after postoperative direct-acting antivirals treatment-preliminary report. *Clin Exp Hepatol*. 2017;4:194–7.
44. Zanetto A, Shalaby S, Vitale A, Mescoli C, Ferrarese A, Gambato M, et al. Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals. *Liver Transplant*. 2017;23:1103–12.
45. Tsai PC, Huang CF, Yu ML. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: Issue of the interval between HCC treatment and antiviral therapy. *J Hepatol*. 2017;66:464.
46. Petta S, Cabibbo G, Barbara M, Attardo S, Bucci L, Farinati F, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:160–8.
47. Yang JD, Aql BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;65:859–60.
48. Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Enooku K, et al. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;65:1272–3.