

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

## Esteatosis hepática metabólica y carcinoma hepatocelular

Diana K. Tapia-Calderón<sup>1</sup>, Christie S. Perelló-Muñoz<sup>2\*</sup> y José L. Calleja-Panero<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México; <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Metropolitano de Santiago, Santiago, República Dominicana; <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERHD), Madrid, España

### Resumen

La esteatosis hepática metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) ha emergido como la causa de carcinoma hepatocelular (CHC) de más rápido aumento en todo el mundo. El CHC en este contexto se caracteriza por múltiples factores de mal pronóstico, incluyendo una mayor carga tumoral y, en consecuencia, un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico, así como su aparición incluso en ausencia de cirrosis hepática. Algunas de estas características desfavorables pueden reflejar la falta de programas de cribado establecidos para pacientes en riesgo. Además, la evidencia sugiere que el aumento en la prevalencia de comorbilidad cardiometabólica podría tener un impacto en las intervenciones terapéuticas, sobre todo en los estadios avanzados, lo que representa un desafío clínico significativo. En esta revisión se proporciona una síntesis narrativa de la evidencia actual, con el objetivo de analizar e integrar el conocimiento disponible sobre el CHC asociado a la MASLD. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed/MEDLINE, Embase y Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), considerando literatura publicada en inglés y español entre 2005 y 2025. La selección de la evidencia se realizó de acuerdo con la jerarquía de la pirámide de la evidencia, priorizando revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de intervención, estudios observacionales y, finalmente, reportes de casos y opiniones de expertos. La información recuperada se organizó y sintetizó en siete dominios temáticos: epidemiología, factores de riesgo, patogénesis, diagnóstico, tratamiento, prevención y perspectivas futuras.

**Palabras clave:** Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. (MASLD). Carcinoma hepatocelular. Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD).

### *Metabolic hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma*

### Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has emerged as the fastest-growing cause of hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide. HCC arising in this context is characterized by several adverse prognostic features, including higher tumor burden and, consequently, more advanced stage at diagnosis, as well as its occurrence even in the absence of underlying cirrhosis. Some of these unfavorable characteristics may reflect the lack of established screening programs for at-risk populations. Moreover, recent evidence suggests that the rising prevalence of cardiometabolic comorbidity may significantly influence therapeutic interventions, particularly in advanced disease stages, thereby posing a major clinical challenge. In this review, we provide a comprehensive narrative synthesis of the current evidence, aiming to analyze and integrate the available knowledge on MASLD related HCC. A systematic literature search was performed in PubMed/MEDLINE, Embase,

**\*Correspondencia:**

Christie S. Perelló-Muñoz

E-mail: cspperello@hotmail.com

Fecha de recepción: 22-08-2025

Fecha de aceptación: 22-11-2025

DOI: 10.24875/CGM.25000029

Disponible en línea: 03-02-2026

Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(4):403-412

www.clinicasgastroenterologiademexico.com

and Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), considering studies published in English and Spanish between 2005 and 2025. Evidence selection was guided by the hierarchy of the evidence pyramid, prioritizing systematic reviews with or without meta-analyses, randomized controlled trials, interventional studies, observational cohorts, and, finally, case reports and expert opinion. The retrieved data were organized and synthesized across seven thematic domains: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention, and future perspectives.

**Keywords:** Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD). Hepatocellular carcinoma. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

## Introducción

El cáncer hepático es actualmente el sexto cáncer más común en todo el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer<sup>1</sup>. Los estudios más recientes reportan que la esteatosis hepática metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) es la causa de carcinoma hepatocelular (CHC) con mayor aumento global<sup>2</sup>. El CHC relacionado con la MASLD (MASLD-CHC) tiene características particulares que lo diferencian de otras etiologías del CHC, como una mayor frecuencia en pacientes sin cirrosis hepática, tumores de mayor tamaño, estadio más avanzado en el momento del diagnóstico, mayor edad y más prevalencia de obesidad y otra comorbilidad metabólica<sup>3-5</sup>. Debido a estas características, las estrategias de cribado actuales parecen ser subóptimas en estos pacientes<sup>6</sup>. Además, el tratamiento del MASLD-CHC presenta algunos desafíos adicionales, sobre todo cuando es diagnosticado en estadios avanzados<sup>7</sup>.

El objetivo de esta revisión narrativa es analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre el MASLD-CHC, abordando la epidemiología, los factores de riesgo, la patogénesis, el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y las perspectivas futuras.

## Método

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura sobre la relación entre la MASLD y el CHC. Para ello, se efectuó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed/MEDLINE, Embase y Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), abarcando publicaciones desde 2005 hasta 2025. La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y palabras clave libres: “cirrosis”, “carcinoma hepatocelular”, “MASLD”, “MASH”, “NAFLD” y “NASH”. La selección de los estudios se basó en su relevancia temática y valor clínico, priorizando las revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, seguidas de los ensayos clínicos aleatorizados, los estudios de intervención no aleatorizados, los estudios observacionales (de casos y controles, transversales, cohortes) y, finalmente, series

o reportes de casos y opiniones de expertos. Además, se realizó un cribado manual de las listas de referencias de los artículos relevantes para complementar la búsqueda electrónica. Dado el carácter narrativo de esta revisión, no se aplicaron criterios formales de revisión sistemática; en su lugar, la evidencia disponible se sintetizó de manera crítica y estructurada, con el objetivo de ofrecer una visión integral y actualizada del tema.

## Epidemiología y carga global

La MASLD es la enfermedad hepática crónica más común, con una prevalencia global en la población general que ha aumentado desde el 25% en 2016 hasta más del 30% en los reportes más recientes<sup>8,9</sup>. El espectro clínico de la enfermedad abarca la esteatosis simple, la esteatohepatitis metabólica (MASH, *Metabolic dysfunction Associated Steato Hepatitis*), la fibrosis hepática, la cirrosis e incluso el CHC<sup>10</sup>. Se ha estimado que solo el 20% de los individuos con MASLD tienen MASH, y el 20% de estos desarrollarán cirrosis en un promedio de 2 a 4 décadas<sup>11</sup>.

El cáncer hepático es actualmente el sexto cáncer más común en todo el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer<sup>1</sup>, con una incidencia que va en aumento, con la posibilidad de 1.4 millones de personas diagnosticadas con cáncer hepático para el año 2040<sup>12</sup>. El CHC representa el 90% de los cánceres hepáticos y la mayoría de los casos surgen en el contexto de una enfermedad hepática crónica, siendo la cirrosis hepática el principal factor de riesgo para su desarrollo<sup>13</sup>, con hasta 30 veces mayor riesgo en comparación con pacientes sin cirrosis<sup>14</sup>.

La MASLD es la causa de CHC con mayor aumento en todo el mundo<sup>2</sup>. El MASLD-CHC representa alrededor del 10% de todos los casos de CHC<sup>15</sup>. Utilizando la información obtenida de la base de datos UNOS (*United Network for Organ Sharing*) de 2022, Koh et al.<sup>16</sup> reportaron que la MASLD es la causa más frecuente de CHC en los candidatos a trasplante hepático en los Estados Unidos de América, superando a la

hepatitis C crónica. En este registro, el MASLD-CHC representó el 24.3% de los casos de CHC en la lista de espera. Utilizando la modelización dinámica de Markov, se estima que la prevalencia de MASLD-CHC para el año 2030 aumentará hasta en un 130% en los Estados Unidos de América<sup>17</sup>.

La incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis por MASLD es actualmente del 0.5% al 2.6%<sup>15</sup>; sin embargo, utilizando el modelo predictivo antes mencionado, se ha predicho que la incidencia para el año 2030 podría aumentar hasta un 122% en los Estados Unidos de América<sup>17</sup>. Por otro lado, la frecuencia de MASLD-CHC es significativamente menor en los pacientes sin fibrosis, con una incidencia que varía de 0.8 a 1.2 por 1000 personas-año en los pacientes con esteatosis simple y con MASH sin fibrosis, respectivamente<sup>18</sup>.

## Factores de riesgo para CHC en la MASLD

Existen numerosos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CHC en la MASLD, desde los asociados a la progresión de la enfermedad hepática crónica, como la fibrosis hepática, en la que la carcinogénesis es similar a la del CHC de otras etiologías<sup>19</sup>, hasta los que llevan a la activación de mecanismos fisiopatológicos no relacionados con la progresión de la fibrosis, como alteraciones metabólicas o inflamación crónica de bajo grado que resultan en mutaciones directas e indirectas de los factores oncogénicos, y que se postula que pueden ser la causa de la mayor susceptibilidad para desarrollar CHC<sup>19,20</sup>.

## Fibrosis hepática y cirrosis

La inflamación hepática (esteatohepatitis) es el principal motor para el desarrollo de fibrosis hepática en la MASLD, y el grado de fibrosis constituye el factor pronóstico más importante para la progresión de la enfermedad y sus complicaciones, incluyendo el desarrollo de CHC. Una revisión sistemática y metaanálisis demostró que el riesgo de CHC aumenta de forma progresiva conforme el estadio de la fibrosis<sup>21</sup>. La fibrosis avanzada, definida como un estadio de METAVIR  $\geq 3$ , se ha asociado con el desarrollo de descompensación hepática (ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática), trasplante hepático, mortalidad y CHC<sup>22-25</sup>.

Como ya se ha mencionado, la proporción de pacientes con CHC sin cirrosis es notablemente mayor en el MASLD-CHC, con estudios que reportan frecuencias que varían desde el 20% hasta el 63%<sup>4,26-29</sup>. Una

revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 19 estudios con 168,571 pacientes reportó una prevalencia de CHC en la MASH sin cirrosis del 38%, en comparación con un 14.2% en los pacientes con enfermedad hepática de otras etiologías ( $p < 0.001$ ), con una mayor probabilidad de desarrollar CHC (*odds ratio* [OR]: 2.61; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.27-5.35;  $p = 0.009$ )<sup>3</sup>.

## Obesidad

La obesidad es el factor de riesgo para MASLD más ampliamente descrito. La grasa visceral es uno de los componentes más importantes en la fisiopatología de la enfermedad<sup>19</sup>. La presencia, la duración y la gravedad de la obesidad se han relacionado con riesgo de progresión de la enfermedad hepática, así como de progresión de la fibrosis<sup>30</sup>, desarrollo de descompensación hepática<sup>31</sup> y aumento de hasta cuatro veces el riesgo de CHC (OR: 4.3; IC 95%: 2.1-8.4), reportando además una relación sinérgica entre la obesidad y otros factores de riesgo, como el consumo de alcohol y de tabaco<sup>32</sup>. Otros estudios han corroborado estos resultados; Borena et al. reportaron que el índice de masa corporal (IMC) se asocia con un riesgo relativo de cáncer primario hepático de 1.39 (IC 95%: 1.24-2.58)<sup>33</sup>, mientras que en un análisis multivariado de regresión logística Archambeaud et al.<sup>34</sup> reportaron que la obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CHC.

## Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es la segunda alteración metabólica más importante en la MASLD. La presencia de DM2 se ha asociado con el desarrollo de CHC independientemente de la etiología de la enfermedad hepática<sup>19,35</sup>. En un estudio Europeo que incluyó 136,703 pacientes con MASLD o MASH, la DM2 constituyó el principal factor asociado a un riesgo triplicado de CHC (*hazard ratio* [HR]: 3.51; IC 95%: 1.72-7.16)<sup>36</sup>. Otro estudio realizado en los Estados Unidos de América reportó un riesgo de CHC aún más elevado (HR: 4.2; IC 95%: 1.2-14.2;  $p = 0.02$ ), sin una asociación significativa entre el riesgo de CHC y otros factores metabólicos como el IMC, la dislipidemia o la hipertensión arterial<sup>37</sup>. Por el contrario, en el estudio de Kanwal et al.<sup>38</sup> el riesgo aumentó de forma progresiva con el número de alteraciones metabólicas (DM2, hipertensión, dislipidemia y obesidad), reportando un riesgo de desarrollar CHC o cirrosis hepática hasta dos

veces mayor en los pacientes con DM2, obesidad, dislipidemia o hipertensión (HR: 2.6; IC 95%: 2.3-2.9). También se ha reportado que la duración de la DM2 tiene un impacto en el riesgo de CHC, con mayor riesgo en pacientes con DM2 de más de 10 años de diagnóstico (OR ajustada: 2.2; IC 95%: 1.2-4.8)<sup>39</sup>.

### **Consumo de alcohol**

El alcohol ha demostrado ser un importante factor de riesgo para la progresión de la MASLD, con estudios que indican que una cantidad pequeña (5-9 bebidas/semana) a moderada (10-13 bebidas/semana) incrementa de forma significativa el riesgo de fibrosis hepática, con un efecto aditivo y dependiente de la dosis conforme aumenta el número de factores de riesgo cardiometaabólicos<sup>40</sup>. Además, el consumo de alcohol se ha asociado con el desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología, con un incremento de hasta seis veces el riesgo de CHC (OR: 5.7; IC 95%: 2.4-13.7)<sup>32</sup> y con un efecto sinérgico cuando se combina con obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (HR: 3.82; IC 95%: 1.94-7.52;  $p < 0.01$ )<sup>41</sup>. En cuanto al MASLD-CHC, Kimura et al.<sup>42</sup> demostraron que incluso un consumo de alcohol leve (< 20 g/día) se asocia con un aumento en la tasa de aparición de CHC en comparación con los pacientes sin consumo de alcohol (6.5% vs. 1.4%;  $p = 0.02$ ); el efecto del consumo de alcohol contribuyó de forma importante al desarrollo de CHC, sobre todo en los pacientes con fibrosis avanzada (F3-4). Un metaanálisis que incluyó 31 estudios y más de 1 millón de individuos reportó que el consumo de alcohol se asoció con un aumento del riesgo de MASLD-CHC de hasta el 140% (2.41 OR; IC 95%: 1.03-5.65)<sup>43</sup>.

### **Consumo de tabaco**

El consumo de tabaco se ha asociado con un mayor riesgo de CHC en pacientes con cirrosis hepática por cualquier etiología, incluyendo la MASLD<sup>43,44</sup>. Los resultados de la revisión sistemática realizada por Abdel-Rahman et al.<sup>44</sup>, que incluyó 81 estudios epidemiológicos, reportan una OR combinada para el desarrollo de CHC en fumadores actuales de 1.55 (IC 95%: 1.46-1.65;  $p < 0.00001$ ), en exfumadores de 1.39 (IC 95%: 1.26-1.52;  $p < 0.00001$ ) y en fumadores intensos de 1.90 (IC 95%: 1.68-2.14;  $p < 0.00001$ ). En el metaanálisis antes mencionado<sup>43</sup>, el consumo de tabaco se asoció con un 30% mayor riesgo de MASLD-CHC (1.3 OR; IC 95%: 1.08-1.57). Y más recientemente, un estudio de corte retrospectivo que incluyó solo pacientes

con MASLD reportó resultados similares, con una mayor incidencia de CHC en aquellos con consumo de tabaco actual o previo<sup>45</sup>.

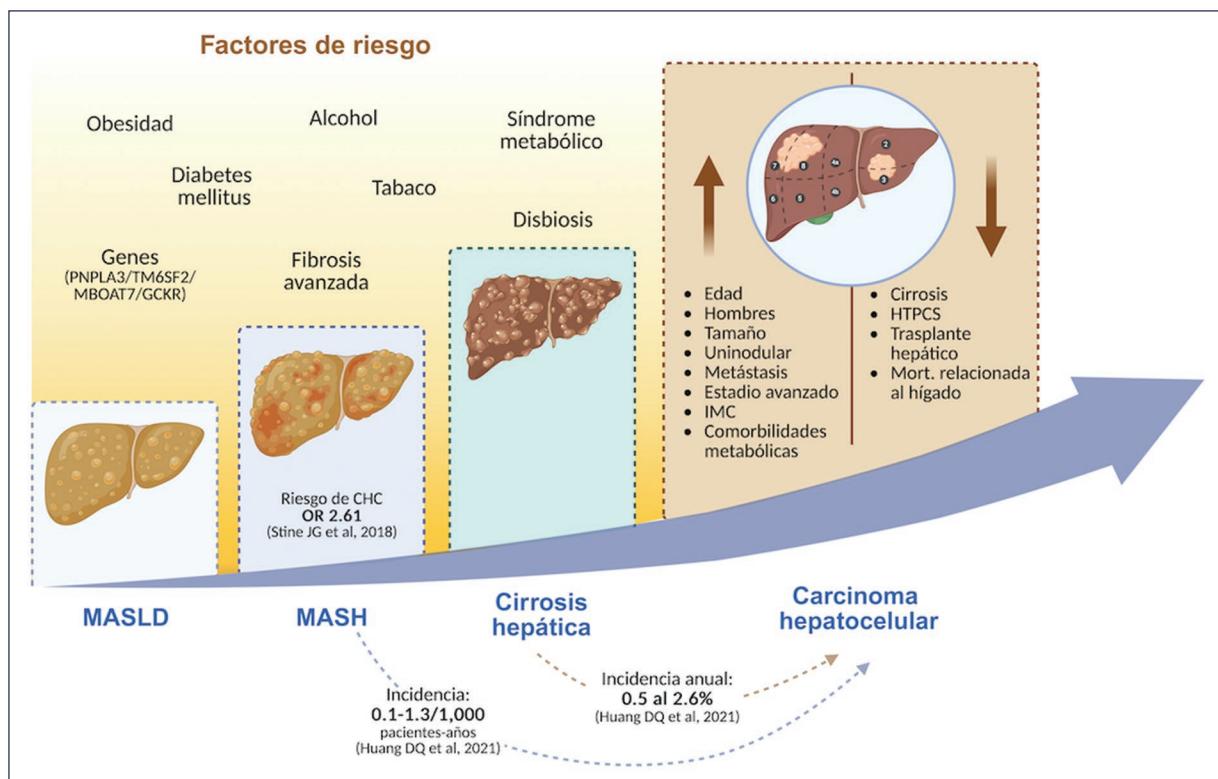
### **Patogénesis del desarrollo de CHC en los pacientes con MASLD**

La oncogénesis en la MASLD es consecuencia de múltiples vías desreguladas que contribuyen al daño hepatocelular y al desarrollo de fibrosis hepática<sup>19</sup>. La MASLD se caracteriza por una acumulación de lípidos que ocasionan lipotoxicidad, es decir, daño hepatocelular secundario a la alteración del metabolismo de la grasa, resultando en una producción excesiva de ácidos grasos libres que promueven la formación de especies reactivas de oxígeno e inducen estrés del retículo endoplásmico, daño mitocondrial, y transcripción de genes, activando vías de señalización inflamatorias y occasionando un estado de inflamación crónica que eventualmente lleva a la fibrogénesis<sup>20,46</sup>. Estas alteraciones contribuyen a la carcinogénesis mediada por el daño oxidativo del DNA y la acumulación de mutaciones en genes como *FOXO1*, *CIDEB* y *GPAM*<sup>47</sup>. En la tumorogénesis del MASLD-CHC se han implicado múltiples vías oncogénicas aberrantes, como señalización Wnt/β-catenina, fosfatidilinositol-3-cinasa/proteína cinasa B/objetivo de la rapamicina en mamíferos (PI3K/Akt/mTOR), Myc, señalización Hedgehog y transición epitelio-mesenquimatosa, que se ha asociado con las metástasis y la migración celular<sup>46</sup>.

Otros mecanismos fisiopatológicos implicados son la angiogénesis, con aumento en la expresión de CD34 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*), así como una disrupción del sistema inmunitario con deplección de las células T CD8+ y TCD4+, con una posible implicación en la respuesta a la inmunoterapia para el cáncer<sup>47</sup>.

### **Diagnóstico de CHC en los pacientes con MASLD**

El MASLD-CHC tiene unas características particulares que lo diferencian de otras causas de CHC. Además de su aparición en ausencia de cirrosis<sup>3</sup>, se ha reportado que los pacientes con fibrosis leve a moderada (estadios F0-2) presentan tumores de mayor tamaño ( $93 \pm 52$  vs.  $53 \pm 35$  mm;  $p < 0.001$ ) en comparación con los pacientes con MASLD y fibrosis avanzada (estadios F3-4), así como una mayor frecuencia de no ser candidatos a trasplante hepático según los criterios de Milán y de la Universidad de California (73% vs. 36% y 66% vs. 25%, respectivamente)<sup>4</sup>. Una revisión



**Figura 1.** Factores de riesgo y características clínicas del MASLD-CHC. HTPCS: hipertensión portal clínicamente significativa; IMC: índice de masa corporal; MASLD: *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*; MASH: *Metabolic dysfunction Associated Steato Hepatitis*.

sistemática y metaanálisis que incluyó 61 estudios y 3631 pacientes reportó que aquellos con MASLD-CHC eran de mayor edad, tenían un IMC más alto y presentaban mayor comorbilidad metabólica, en comparación con los que presentaban CHC debido a otras etiologías, además de un mayor diámetro tumoral, con una diferencia media de 0.67 cm (IC 95%: 0.35-0.98;  $p = 0.0087$ ), y una mayor probabilidad de lesiones uninodulares (OR: 1.36; IC 95%: 1.19-1.56;  $p = 0.0003$ ). A pesar de esto, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la distribución por estadios del sistema BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), el sistema TNM (Tamaño, Nódulos, Metástasis), el estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), el tratamiento otorgado ni la supervivencia<sup>5</sup>. Más recientemente, el análisis de una base de datos italiana (ITA.LI.CA) ha reportado resultados similares: los pacientes con MASLD-CHC fueron con mayor frecuencia hombres, con una edad promedio mayor y con menor frecuencia de cirrosis hepática (84% vs. 94%) e hipertensión portal clínicamente significativa (75% vs. 82%)<sup>48</sup>. En cuanto a la carga tumoral, hubo una mayor frecuencia de tumores

de gran tamaño (27% vs. 21%) y con metástasis extrahepáticas (7% vs. 3%). Sin embargo, a pesar de tener un estadio tumoral más avanzado en el momento del diagnóstico, los pacientes con MASLD-CHC tuvieron un menor riesgo de muerte relacionada con el CHC, aunque sí mostraron un riesgo significativamente mayor de mortalidad no relacionada con el CHC ( $p = 0.006$ )<sup>48</sup>.

La figura 1 describe las características del MASLD-CHC.

Debido a que la función hepática en la MASLD-CHC suele estar respetada, una proporción significativa de pacientes no se encuentran en un programa de cribado y el diagnóstico de CHC suele ser incidental<sup>20,46</sup>. Las guías actuales establecen que el diagnóstico de CHC puede realizarse de forma no invasiva mediante estudios de imagen, ya sea por resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) contrastadas multifásicas en pacientes con cirrosis hepática o con hepatitis crónica B<sup>49</sup>, observando hiperrealce en la fase arterial (APHE, Arterial Phase Hyperenhancement) y posteriormente lavado del contraste y presencia de cápsula en las fases venosa-portal o tardía, reportando los resultados de acuerdo con la terminología estandarizada del

sistema LI-RADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*)<sup>50</sup>. Si la RM y la TC no están disponibles, puede utilizarse el ultrasonido contrastado, aunque es una herramienta con poca utilidad para la estadificación. El diagnóstico invasivo mediante biopsia hepática debe reservarse para pacientes sin cirrosis o en caso de duda diagnóstica<sup>49</sup>.

Al igual que el CHC de otras etiologías, el diagnóstico de CHC en pacientes con cirrosis por MASLD puede establecerse mediante los estudios de imagen estándar (RM o TC). Una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 170 pacientes demostró que aquellos con MASLD-CHC tienen una frecuencia similar de APHE, aunque con una menor frecuencia de lavado y cápsula; los porcentajes estimados globales de APHE, lavado y cápsula fueron del 94.0% (IC 95%: 89.1-96.7), el 72.7% (IC 95%: 63.3-80.4) y el 57.5% (IC 95%: 45.1-69.1), respectivamente<sup>51</sup>. En comparación con la TC, la RM mostró un porcentaje agrupado más alto de cápsula (67.1% vs. 44.7%;  $p = 0.02$ )<sup>51</sup>. De forma similar, los estudios realizados en pacientes sin cirrosis han demostrado que el aspecto radiológico del CHC en la TC y la RM es típico en más del 80% de los casos, sin diferencias significativas en los patrones imagenológicos de los pacientes con y sin cirrosis<sup>52</sup>, lo que sugiere que los criterios no invasivos deberían extenderse a este grupo de pacientes. Al respecto, Barat et al.<sup>53</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo que demostró la aplicabilidad del sistema diagnóstico LI-RADS (v2018) en pacientes con MASLD-CHC, al no encontrar diferencias significativas entre las RM de pacientes con MASLD y de pacientes con hepatitis viral crónica.

### **Manejo del CHC en los pacientes con MASLD**

El manejo actual del CHC está basado en el sistema de estadificación BCLC, que clasifica a los pacientes en cinco estadios (0, A-D) considerando la carga tumoral, la función hepática y el estado de salud asociado al cáncer, proponiendo un abordaje terapéutico basado en evidencia científica actualizada, con opciones quirúrgicas, tratamientos locorregionales y opciones de tratamiento sistémico para los pacientes en estadios avanzados<sup>54</sup>. El tratamiento del CHC en la MASLD presenta algunos desafíos adicionales, como se ha mencionado previamente, pues los pacientes con MASLD tienen una mayor prevalencia de comorbilidad cardiometabólica y suelen ser diagnosticados en estadios más avanzados, por lo que las opciones terapéuticas podrían estar limitadas<sup>46</sup>.

### **Manejo del CHC en estadios tempranos (BCLC 0-A)**

En cuanto a los estadios iniciales, las terapias curativas incluyen la resección quirúrgica, el trasplante hepático y los tratamientos ablativos. Diversos estudios han evaluado la eficacia de estas terapias en los pacientes con MASLD. Un metaanálisis de 17 estudios retrospectivos reportó que los pacientes con MASLD-CHC podrían tener mayores supervivencia en general (HR: 0.87; IC 95%: 0.75-1.02) y supervivencia libre de recurrencia (HR: 0.93; IC 95%: 0.84-1.02) posterior a la hepatectomía, así como una tasa de complicaciones perioperatorias y una mortalidad similares a las de los pacientes con CHC de otras etiologías<sup>55</sup>. Los estudios que han evaluado la efectividad de las terapias ablativas (radiofrecuencia o microondas) en los pacientes con MASLD-CHC reportan que no existe diferencia en cuanto a la supervivencia, la morbilidad ni la recurrencia del tumor posterior a la ablación<sup>56,57</sup>.

La MASLD se ha convertido en la segunda causa más frecuente de trasplante hepático en los Estados Unidos de América<sup>58</sup>. Se ha postulado que los pacientes con MASLD podrían tener una mayor tasa de complicaciones peri- y postrasplante debido a la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular<sup>59</sup>; sin embargo, un reciente metaanálisis de 10 estudios comparativos con 51,761 pacientes demostró que la supervivencia a 1, 3 y 5 años, así como la supervivencia libre de enfermedad posterior al trasplante hepático, es similar en los pacientes con MASLD-CHC y en aquellos con CHC de otras etiologías<sup>60</sup>. En conclusión, los estudios sugieren que, a pesar del aumento en la prevalencia de comorbilidad, incluyendo la enfermedad cardiovascular, y el riesgo de tumores de mayor tamaño, no existe diferencia en la aplicación de terapias curativas en los pacientes con MASLD-CHC<sup>5</sup>, aunque algunos estudios reportan hasta un 47% de menor probabilidad de recibir cualquier tratamiento curativo debido al estadio más avanzado en el momento del diagnóstico<sup>56</sup>.

### **Manejo del CHC en estadio intermedio (BCLC B)**

Las terapias locorregionales son el tratamiento de elección para los pacientes con CHC en estadio intermedio con lesiones bien delimitadas y flujo portal conservado<sup>54</sup>. Dentro de estas se encuentran la TACE (*Transcatheter Arterial Chemoembolization*) y la TARE (*Transcatheter Arterial Radioembolization*). Un estudio retrospectivo demostró que la TACE es igual de efectiva

en los pacientes con MASLD-CHC en comparación con pacientes con CHC de otras etiologías, a pesar de tener lesiones de mayor tamaño ( $4.9 \pm 5.8$  vs  $3.1 \pm 2.4$  cm), y sin un aumento en la tasa de complicaciones<sup>61</sup>. Los estudios que han evaluado la efectividad y la seguridad de la TARE en pacientes con MASLD-CHC reportan resultados similares en cuanto a seguridad, supervivencia en general y supervivencia libre de progresión local o hepática<sup>62,63</sup>.

### **Manejo del CHC avanzado (BCLC C)**

El manejo del CHC avanzado está basado en la administración de tratamiento sistémico con inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)<sup>54</sup>. Basándose en los resultados de los ensayos clínicos IMbrave150<sup>64</sup> e HYMALAYA<sup>65</sup>, las guías de tratamiento actuales establecen que las combinaciones atezolizumab-bevacizumab y durvalumab-tremelimumab son las opciones de primera línea<sup>49,54</sup>. De acuerdo con la actualización del algoritmo terapéutico del BCLC 2025, la combinación de nivolumab más ipilimumab se incorpora como una opción adicional de inmunoterapia en primera línea en escenarios clínicos seleccionados, recomendación que se fundamenta en los resultados del ensayo CheckMate 9DW, que demostró una mejora en la supervivencia global frente a sorafenib, junto con una mayor durabilidad de la respuesta, respaldando el papel del doble bloqueo inmunitario (PD-1/CTLA-4) en el tratamiento del CHC avanzado (Reig M, et al. BCLC 2025 strategy for prognosis prediction and treatment allocation in hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2025.)

Los resultados de estudios experimentales, retrospectivos e incluso de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados sugirieron inicialmente que la etiología del CHC podría influir en la respuesta a la inmunoterapia<sup>7,66</sup>. El metaanálisis mencionado reportó que los ICI fueron significativamente más eficaces en el CHC asociado a hepatitis viral que en el CHC de otras etiologías. Por el contrario, la etiología de la enfermedad hepática no pareció influir en la eficacia de los inhibidores de la tirosina cinasa ni de las terapias anti-VEGF<sup>7</sup>. Esta menor respuesta al tratamiento descrita en los pacientes con MASLD-CHC podría estar relacionada con la infiltración tumoral por macrófagos CCR2+ y CX3CR1+, así como con un deterioro en la “condición funcional” de los linfocitos T, lo que podría contribuir a la resistencia terapéutica a los ICI<sup>47</sup>. Además, se ha descrito que el CHC es habitualmente un tumor inmunológicamente «frío», es decir, un tumor

inmunodeficiente o con funciones inmunitarias innatas deterioradas, con una baja expresión de PD-L1, escasa carga mutacional, disminución de la expresión de moléculas implicadas en la presentación antigenica y una infiltración limitada de linfocitos T<sup>67</sup>.

A parte de una posible menor eficacia, el uso de tratamiento sistémico en estos pacientes podría verse condicionado por la presencia de síndrome metabólico, ya que la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular pueden agravarse con el uso de estos fármacos<sup>20</sup>. No obstante, estudios más recientes han aportado resultados opuestos. Así, un análisis post hoc del estudio IMbrave150 no identificó diferencias significativas en cuanto a la respuesta objetiva evaluada con los criterios RECIST y RECIST modificado, ni en la supervivencia libre de progresión o la supervivencia en general, entre los pacientes con MASLD-CHC y aquellos con CHC de otras etiologías<sup>68</sup>.

En concordancia con estos resultados, un estudio retrospectivo que incluyó 295 pacientes tratados con atezolizumab–bevacizumab mostró que el número de factores de riesgo cardiovascular no tuvo impacto en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión<sup>69</sup>. En este mismo sentido, un reciente metaanálisis que incluyó los ensayos clínicos CheckMate 459, KEYNOTE-240, IMbrave150, COSMIC-312, HIMALAYA, LEAP-002, RATIONALE-301 y camrelizumab–rivoceranib demostró que la inmunoterapia ofrece una ventaja significativa en supervivencia tanto en el CHC de etiología viral como en el no viral, siendo el ensayo HIMALAYA el que mostró el mayor beneficio con ICI, lo cual destaca la importancia de la inhibición de CTLA-4 en este subgrupo de pacientes<sup>70</sup>. Estos hallazgos parecen más robustos, ya que en los estudios iniciales los resultados reportados estaban basados en subanálisis, sin definir qué porcentaje de los pacientes con cirrosis no viral fueron verdaderamente pacientes con MASLD<sup>7</sup>. Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados diseñados específicamente para evaluar la respuesta a la inmunoterapia en pacientes con MASLD-CHC<sup>71</sup>, por lo que el tratamiento de primera línea continúa siendo el recomendado por las guías clínicas más recientes.

### **Prevención del CHC en los pacientes con MASLD**

Las guías actuales recomiendan realizar cribado de CHC en todos los pacientes con cirrosis hepática, independientemente de su etiología. Si la función hepática

permite el tratamiento oncológico, el cribado debe incluir la realización de ultrasonido abdominal cada 6 meses con o sin determinación de las concentraciones séricas de alfafetoproteína<sup>49</sup>; sin embargo, el desempeño del ultrasonido abdominal puede ser subóptimo en los pacientes con obesidad, que es uno de los factores metabólicos más prevalentes en esta enfermedad<sup>6</sup>, con una disminución de la sensibilidad y de la especificidad debido a la posible inadecuada visualización del parénquima hepático en los pacientes con MASLD<sup>47</sup>. Hasta la fecha no se justifica el cribado sistemático en los pacientes sin fibrosis avanzada<sup>72,73</sup>. Además del ultrasonido, biomarcadores como el índice de fibrosis 4 (FIB-4, con punto de corte > 3.2)<sup>26</sup> y el incremento en la dureza hepática evaluada por elastografía<sup>74</sup> se asocian con un aumento del riesgo de CHC.

Se han diseñado diversos modelos de estratificación del riesgo de CHC en pacientes con cirrosis hepática, algunos de ellos específicos para la MASLD. El modelo de Ioannou et al.<sup>75</sup>, basado en siete predictores (edad, sexo, DM2, IMC, conteo plaquetario, albúmina sérica y relación entre aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa), mostró un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0.75. Otro modelo italiano confirmó que la combinación de parámetros como el genotipo de PNPLA3, las pruebas de función hepática y la presencia de hipertensión portal fue útil para estimar el riesgo de CHC<sup>76</sup>. Y más recientemente, Lambrech et al.<sup>77</sup> desarrollaron el puntaje APAC, basado en la edad, el receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas soluble, la alfa-fetoproteína y la creatinina, con una buena capacidad de predicción del CHC en pacientes con MASLD (AUROC 0.75)<sup>35</sup>.

## Perspectivas futuras y medicina de precisión

La tendencia ascendente en la prevalencia de la MASLD es un determinante clave en la futura carga global del MASLD-CHC<sup>17</sup>. Como se ha descrito previamente, el MASLD-CHC presenta características específicas que lo convierten en un reto diagnóstico y terapéutico<sup>7</sup>, lo cual lleva a la inminente necesidad de implementar programas y mejorar las herramientas de cribado de CHC en pacientes con MASLD y fibrosis avanzada, con la integración de biomarcadores séricos e incluso con la aplicación de modelos de ultrasonido basados en inteligencia artificial (*machine learning*) para detectar el MASLD-CHC en estadios más tempranos<sup>20</sup>, así como estudios prospectivos sobre la respuesta al

tratamiento con inmunoterapia en los distintos fenotipos de la MASLD<sup>19</sup>.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

### Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.
- Huang DQ, Singal AG, Kono Y, Tan DJH, El-Serag HB, Loomba R. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. Cell Metabolism. 2022;34:969-77.e2.
- Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:696-703.
- Pais R, Fartoux L, Goumar C, Scattone O, Wendum D, Rosmorduc O, et al. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:856-63.
- Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2022;23:521-30.
- Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? Am J Gastroenterol. 2013;108:425-32.
- Haber PK, Puigveí M, Castet F, Lourdusamy V, Montal R, Tabrizian P, et al. Evidence-based management of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (2002–2020). Gastroenterology. 2021;161:879-98.
- Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. J Hepatol. 2023;79:287-95.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77:1335-47.
- Pal P, Palui R, Ray S. Heterogeneity of non-alcoholic fatty liver disease: implications for clinical practice and research activity. World J Hepatol. 2021;13:1584-610.

11. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver versus nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643-54.
12. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77:1598-606.
13. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:6.
14. Hwang SY, Dananichkul P, Agopian V, Mehta N, Parikh ND, Abou-Alfa GK, et al. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol.* 2025;31:S228-54.
15. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:223-38.
16. Koh JH, Ng CH, Nah B, Tan DJH, Loomba R, Huang DQ, et al. NASH is the leading cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22:197-9.e3.
17. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69:896-904.
18. Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Cancer risk in patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Hepatology.* 2021;74:2410-23.
19. Rivera-Estebar J, Muñoz-Martínez S, Higuera M, Sena E, Bermúdez-Ramos M, Bañares J, et al. Phenotypes of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22:1774-89.e8.
20. Argenziano ME, Kim MN, Montori M, Di Bucchianico A, Balducci D, Ahn SH, et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical aspects of hepatocellular carcinoma in MAFLD patients. *Hepatol Int.* 2024;18(Suppl 2):922-40.
21. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;158:1611-25.e12.
22. Shili-Masmoudi S, Wong GLH, Hirhart JB, Liu K, Chermak F, Shu SST, et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020;40:581-9.
23. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67:1265-73.
24. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwittaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149:389-97.e10.
25. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26:5919-43.
26. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2018;155:1828-37.e2.
27. Dyson J, Jaques B, Chattopadyhay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014;60:110-7.
28. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2011;46:1230-7.
29. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:428-33.
30. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodenmair G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006;44:865-73.
31. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54:555-61.
32. 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;42:218-24.
33. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, Bjørge T, Lindkvist B, Hallmans G, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer.* 2012;131:193-200.
34. Archambeaud I, Auble H, Nahon P, Planche L, Fallot G, Faroux R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with non-viral cirrhosis: the importance of prior obesity. *Liver Int.* 2015;35:1872-6.
35. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: the growing challenge. *Hepatology.* 2023;77:323-38.
36. Alexander M, Loomis AK, Van Der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhabibra D, Ansell D, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med.* 2019;17:1-9.
37. Yang JD, Ahmed F, Mara KC, Addissie BD, Alina M, Gores GJ, et al. Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2020;71:907-16.
38. Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan Y, Yu X, et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2020;71:808-19.
39. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2010;116:1938-46.
40. Martí-Aguado D, Calleja JL, Vilar-Gómez E, Irizubia P, Rodríguez-Duque JC, Del Barrio M, et al. Low-to-moderate alcohol consumption is associated with increased fibrosis in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Hepatol.* 2024;81:930-40.
41. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Barrett-Connor E, Iloeje U, et al. Synergy between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;177:333-42.
42. Kimura T, Tanaka N, Fujimori N, Sugiura A, Yamazaki T, Joshiita S, et al. Mild drinking habit is a risk factor for hepatocarcinogenesis in non-alcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2018;24:1440-50.
43. Xiao S, Liu Y, Fu X, Chen T, Xie W. Modifiable risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2024;137:1072-81.e32.
44. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schöb O, Eltobgy M, Mohamed H, Schmidt J, et al. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: an updated systematic review of 81 epidemiological studies. *J Evid Based Med.* 2017;10:245-54.
45. Yang K, Lee J, Han JW, Yang H, Chae SY, Chung BS, et al. A comprehensive analysis of the impact of smoking on adverse clinical outcomes of steatotic liver diseases. *Ther Adv Gastroenterol.* 2025;18:17562848251331316.
46. Phoolchund AGS, Khakoo SI. MASLD and the development of HCC: pathogenesis and therapeutic challenges. *Cancers (Basel).* 2024;16:259.
47. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, Greten TF, Heikenwalder M, El-Serag HB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20:487-503.
48. Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M, Riva GVD, Giannini EG, et al. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database. *Gut.* 2023;72:141-52.
49. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, Kelley RK, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36:491-506.
50. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kieler AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology.* 2018;289:816-30.
51. Park EJ, Son JH, Choi SH. Imaging features of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol.* 2022;47:2089-98.
52. Di Martino M, Saba L, Bosco S, Rossi M, Miles KA, Di Mischio R, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver: clinical, radiological and pathological findings. *Eur Radiol.* 2014;24:1446-54.
53. Barat M, Nguyen TTL, Hollande C, Coty JB, Hoeffel C, Terris B, et al. LI-RADS v2018 major criteria: do hepatocellular carcinomas in non-alcoholic steatohepatitis differ from those in virus-induced chronic liver disease on MRI? *Eur J Radiol.* 2021;138:109651.
54. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbregas J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681-93.
55. Su JY, Deng ZJ, Teng YX, Koh YX, Zhang WG, Zheng MH, et al. Prognosis after hepatic resection of patients with hepatocellular carcinoma related to non-alcoholic fatty liver disease: meta-analysis. *BJS Open.* 2023;7:1-10.
56. Wong CR, Ngei B, Nguyen MH, Nguyen A, Lim JK. Survival after treatment with curative intent for hepatocellular carcinoma among patients with vs without non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:1061-9.
57. Nguyen N, Rode A, Trillaud H, Aubé C, Manichon AF, Hocquelet A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2022;42:905-17.
58. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:580-9.e5.

59. Nagai S, Collins K, Chau LC, Safwan M, Rizzari M, Yoshida A, et al. Increased risk of death in first year after liver transplantation among patients with nonalcoholic steatohepatitis vs liver disease of other etiologies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:2759-68.e5.
60. Parente A, Milana F, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Menon KV, Kim KH, et al. Liver transplant for hepatocellular carcinoma in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease versus other etiologies: a meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2025;57:362-9.
61. Young S, Sanghvi T, Rubin N, Hall D, Roller L, Charaf Y, et al. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: propensity score matching study comparing survival and complications in patients with nonalcoholic steatohepatitis versus other causes cirrhosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43:65-75.
62. Schotten C, Bechmann LP, Manka P, Theysohn J, Dechêne A, El Fouly A, et al. NAFLD-associated comorbidities in advanced stage HCC do not alter the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization. *Liver Cancer.* 2019;8:491-504.
63. Brunson C, Struycken L, Schaub D, Ref J, Goldberg D, Hannallah J, et al. Comparative outcomes of trans-arterial radioembolization in patients with non-alcoholic steatohepatitis/non-alcoholic fatty liver disease-induced HCC: a retrospective analysis. *Abdom Radiol.* 2024;49:2714-25.
64. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894-905.
65. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid.* 2022;1:1-12.
66. Mattos AZ, Debes JD, Vogel A, Arrese M, Revelo X, Pase THS, et al. Non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: is there a role for immunotherapy? *World J Gastroenterol.* 2022;28:3595-607.
67. Yu J, Li M, Ren B, Cheng L, Wang X, Ma Z, et al. Unleashing the efficacy of immune checkpoint inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma: factors, strategies, and ongoing trials. *Front Pharmacol.* 2023;14:1261575.
68. Espinoza M, Muquith M, Lim M, Zhu H, Singal AG, Hsiehchen D. Disease etiology and outcomes after atezolizumab plus bevacizumab in hepatocellular carcinoma: post-hoc analysis of IMbrave150. *Gastroenterology.* 2023;165:286-8.e4.
69. Copil FD, Campani C, Lequoy M, Sultanik P, Blaise L, Wagner M, et al. No correlation between MASLD and poor outcome of atezolizumab-bevacizumab therapy in patients with advanced HCC. *Liver Int.* 2024;44:931-43.
70. Meyer T, Galani S, Lopes A, Vogel A. Aetiology of liver disease and response to immune checkpoint inhibitors: an updated meta-analysis confirms benefit in those with non-viral liver disease. *J Hepatol.* 2023;79:e73-6.
71. Shi Y, Taherifard E, Saeed A, Saeed A. MASLD-related HCC: a comprehensive review of the trends, pathophysiology, tumor microenvironment, surveillance, and treatment options. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46:5965-83.
72. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1342-59.
73. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81:492-542.
74. Petta S, Sebastiani G, Viganò M, Ampuero J, Wai-Sun Wong V, Boursier J, et al. Monitoring occurrence of liver-related events and survival by transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease and compensated advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:806-15.e5.
75. Ioannou GN, Green P, Kerr KF, Berry K. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol.* 2019;71:523-33.
76. Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, Celsa C, Cammà C, Di Marco V, et al. Association between PNPLA3 rs738409 C>G variant and liver-related outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:935-44.e3.
77. Lambrecht J, Porsch-özçürümez M, Best J, Jost-Brinkmann F, Roderburg C, Demir M, et al. The APAC Score: a novel and highly performant serological tool for early diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *J Clin Med.* 2021;10:3392.