GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 12

CÂNCER DE FÍGADO: DESAFIOS EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLOGIA E AVANÇOS TERAPÊUTICOS

MATHEUS HENRIQUE FRANCO ALVES[1]
MATHEUS SARRAIPA AMORIM[2]
SAMIRA PATRICIA BRITO LIMA[2]
ALÉRCIO DA SILVA SOUTILHA[2]
ISABELLA GIUNCO ESTIGARRIBIA[1]
MARIA VICTÓRIA BENITES RODRIGUES[1]
IGOR VÍCTOR DA SILVA[1]
EMILHA UZUM PAPAYA[1]
VITOR SIMON ARAÚJO[1]
HELDER FREITAS DOS SANTOS[3]
DEBORA DA SILVA BALDIVIA[3]
ALEX SANTOS OLIVEIRA[3]
JAQUELINE FERREIRA CAMPOS[3]
EDSON LUCAS DOS SANTOS[3]
KELY DE PICOLI SOUZA[3]

1. Discente - Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde.
2. Discente – Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.
3. Docente – Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.

Palavras-chave: *Hepatocarcinoma; Dados Epidemiológicos; Imunoterápicos.*

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/2090100692

INTRODUÇÃO

O câncer de fígado é uma das neoplasias malignas de maior incidência no mundo e apresenta elevada O câncer de fígado é uma das neoplasias malignas de maior incidência no mundo e apresenta elevada taxa de mortalidade, configurando um importante desafio de saúde pública. De maneira geral, trata-se de um grupo heterogêneo de tumores que se desenvolvem no fígado, podendo ter origem primária, quando se inicia no próprio tecido hepático, ou secundária, quando decorre de metástases de outros órgãos. Entre os tumores hepáticos primários, o carcinoma hepatocelular (CHC) destaca-se como a forma mais prevalente, representando cerca de 80% dos casos (INCA, 2022).

O CHC, também denominado hepatocarcinoma, tem origem nos hepatócitos e, na maioria dos casos, desenvolve-se em indivíduos com cirrose ou fibrose hepática, condições geralmente irreversíveis e de evolução lenta (TUMMALA *et al.*, 2017). As principais causas subjacentes incluem infecção crônica pelos vírus da hepatite B (VHB) e hepatite C (VHC), o consumo abusivo de álcool e doenças metabólicas, em especial, a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease*) - nova nomenclatura para a antiga doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD, *Non-alcoholic fatty liver disease*). A MASLD gera um quadro hepático de inflamação e danos celulares que vulnerabilizam o tecido e favorecem a progressão para esteato-hepatite associada à disfunção metabólica. Essas condições, especialmente a MASLD e o alcoolismo, têm se tornado causas emergentes de CHC em todo o mundo (ARGENZIANO *et al.*, 2024).

A carcinogênese hepática resulta de processos complexos, como inflamação crônica, estresse oxidativo e alterações moleculares nos hepatócitos, que levam à instabilidade genômica e mutações capazes de favorecer a transformação maligna. Outros fatores de risco também desempenham papel importante, incluindo a exposição às aflatoxinas, a obesidade e a diabetes *mellitus* (FU & CHUNG, 2018). Dessa forma, o CHC destaca-se não apenas por sua alta incidência, mas também pela relação com fatores ambientais e metabólicos que potencializam sua ocorrência.

Diante desse cenário, é necessário compreender o câncer de fígado de forma abrangente, considerando os dados epidemiológicos mundiais, os fatores de risco associados e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como as opções terapêuticas disponíveis e estratégias inovadoras de prevenção e tratamento. Essa abordagem é fundamental para reduzir a elevada mortalidade associada à doença e também para orientar políticas de saúde pública direcionadas à diminuição da incidência e à melhoria da sobrevida dos pacientes. Neste contexto, o presente capítulo apresentará uma visão integrada da epidemiologia do câncer de fígado (com dados mundiais e nacionais), principais fatores envolvidos no desenvolvimento da doença e visão geral das terapêuticas disponíveis. Também serão discutidas estratégias de prevenção e aspectos socialmente relevantes, fornecendo subsídios para compreender sua importância, distribuição e determinantes.

MÉTODO

Os dados epidemiológicos mundiais apresentados neste capítulo foram obtidos a partir da plataforma GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), desenvolvida pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), que

disponibiliza estatísticas de câncer referentes a 185 países. Para o cenário brasileiro, foram utilizados os dados oficiais do Instituto Nacional de Câncer (INCA), principal órgão responsável pela vigilância epidemiológica do câncer no Brasil.

As informações sobre incidência, prevalência e mortalidade por câncer de fígado no contexto global foram extraídas da ferramenta CANCER TODAY/GLOBOCAN, que fornece os dados mais recentes, atualizados para o ano de 2022. Para analisar as tendências futuras utilizou-se a ferramenta CANCER TOMORROW/GLOBOCAN, que projeta estimativas da evolução dos indicadores epidemiológicos até 2050, com atualizações periódicas. Além disso, para avaliar a contribuição de fatores de risco específicos no desenvolvimento da doença, foi utilizada a ferramenta CANCER CAUSES/GLOBOCAN, que estima a fração de casos atribuíveis a exposições conhecidas, como infecções e álcool. Cabe destacar que a qualidade e a abrangência dos dados epidemiológicos podem variar entre os países, especialmente em regiões com sistemas de vigilância menos estruturados. Essa limitação pode impactar a precisão das estimativas globais e a confiabilidade das projeções futuras.

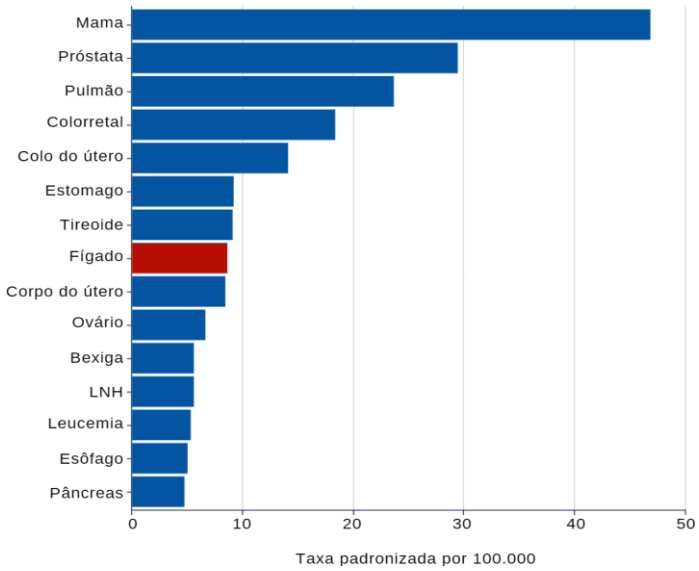
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Incidência

O câncer compreende um conjunto de mais de 100 doenças, entre as quais se destaca o câncer de fígado, o qual ocupa a oitava posição em termos de incidência global (**Figura 12.1**). A taxa incidência dessa doença é de 8,6 por 100 mil habitantes, afetando predominantemente homens (12,7 por 100 mil habitantes), com frequência 2,65 vezes maior do que a observada em mulheres (4,8 por 100 mil). Em 2022, foram registrados 866.136 novos casos desse tipo de câncer em todo o mundo, evidenciando sua relevância como um importante problema de saúde pública.

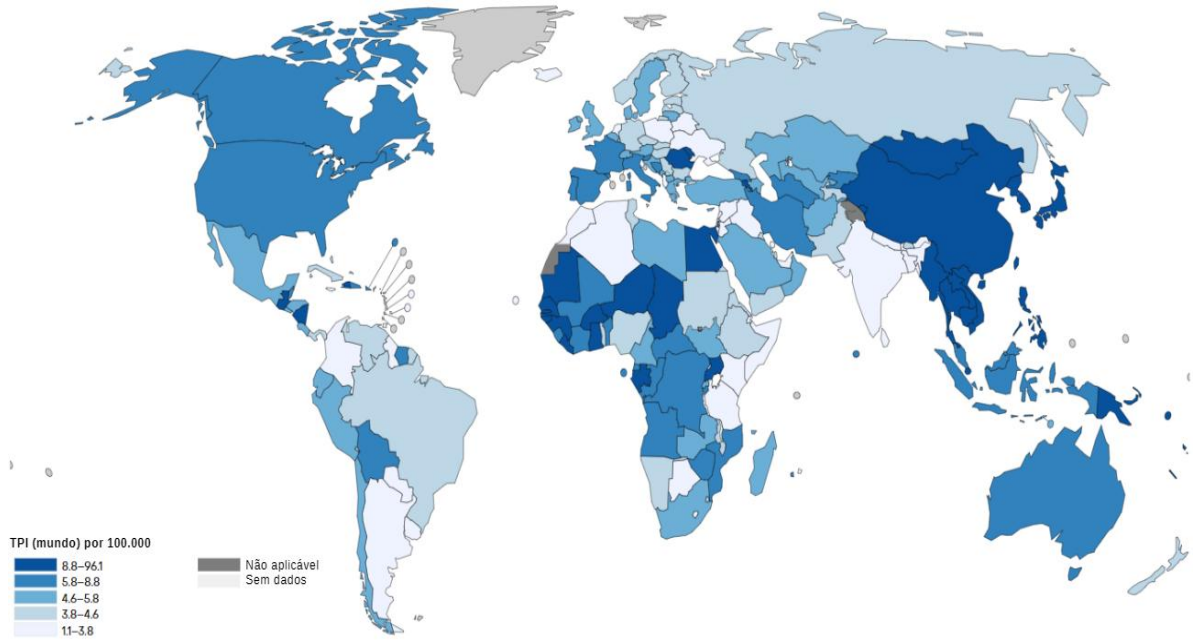
Figura 12.1 Taxa de incidência de câncer no mundo padronizada por idade por 100 mil habitantes, em ambos os sexos, de 0 a 85+ anos, no ano de 2022



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

A **Figura 12.2** apresenta a distribuição global da taxa de incidência do câncer de fígado no ano de 2022. Observa-se que a incidência não é homogênea, apresentando maior taxa em certas partes da Ásia e da África, o que sugere a influência de fatores regionais que contribuem para o risco de desenvolvimento dessa doença.

Figura 12.2 Taxa de incidência de câncer de fígado no mundo padronizada por idade por 100 mil habitantes, em ambos os sexos, de 0 a 85+ anos, no ano de 2022



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

No Brasil, o câncer de fígado também é uma preocupação crescente em saúde pública, ocupando a 15ª colocação entre os cânceres mais frequentes, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. Segundo dados do INCA, estima-se a ocorrência de 10.700 novos casos anualmente no período de 2023 a 2025, sendo 6.390 em homens e 4.310 em mulheres, evidenciando uma diferença significativa entre os sexos no país.

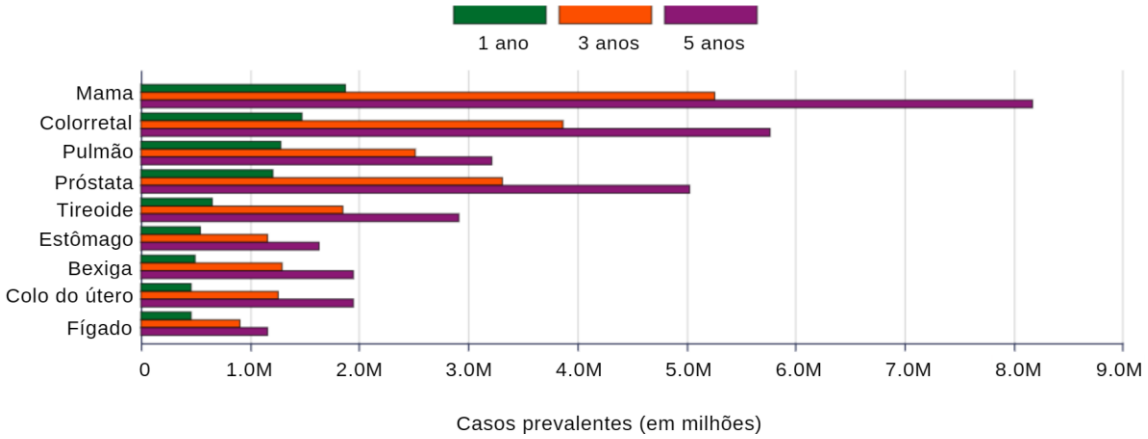
Prevalência

Globalmente, o câncer de fígado ocupa a 9ª posição entre os cânceres mais prevalentes, com um aumento contínuo do número de casos ao longo dos anos, como mostra a **Figura 12.3**. Em um período de 1 ano, estima-se que existam cerca de 463 mil casos, número que praticamente dobra comparado ao intervalo de 3 anos, alcançando aproximadamente 913 mil casos. Em 5 anos, a prevalência atinge cerca de 1,16 milhão de casos, evidenciando um crescimento expressivo e preocupante em um curto período.

Na **Figura 12.4**, observa-se que o número estimado de casos de câncer de fígado varia entre os países, com maior prevalência em países da África e da Ásia, assim como a incidência. Esses dados reforçam a necessidade de estratégias regionais adaptadas às características epidemiológicas específicas de cada país.

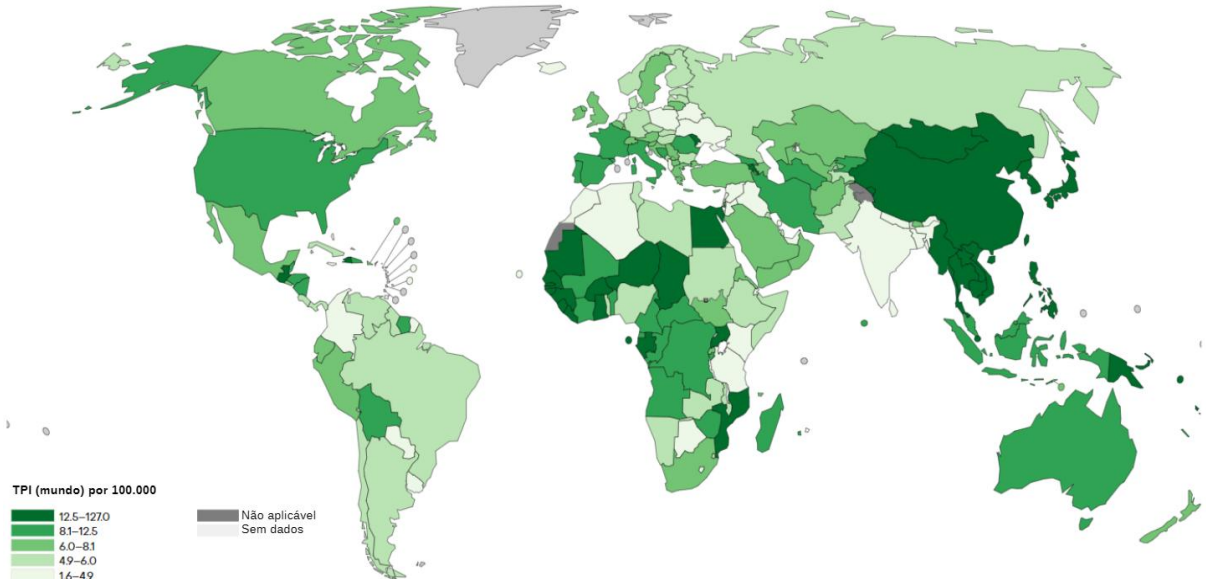
A prevalência do câncer de fígado está relacionada a diversos fatores, incluindo o consumo excessivo de álcool, que, a longo prazo, contribui para o desenvolvimento de cirrose, condição que leva à formação de cicatrizes no fígado criando um ambiente propício à transformação maligna dos hepatócitos.

Figura 12.3 Casos prevalentes de câncer em milhões, de 1-5 anos



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025

Figura 12.4 Número estimado de casos prevalentes (5 anos) de câncer de fígado no mundo padronizada por idade por 100 mil habitantes, em ambos os sexos, de 0 a 85+ anos

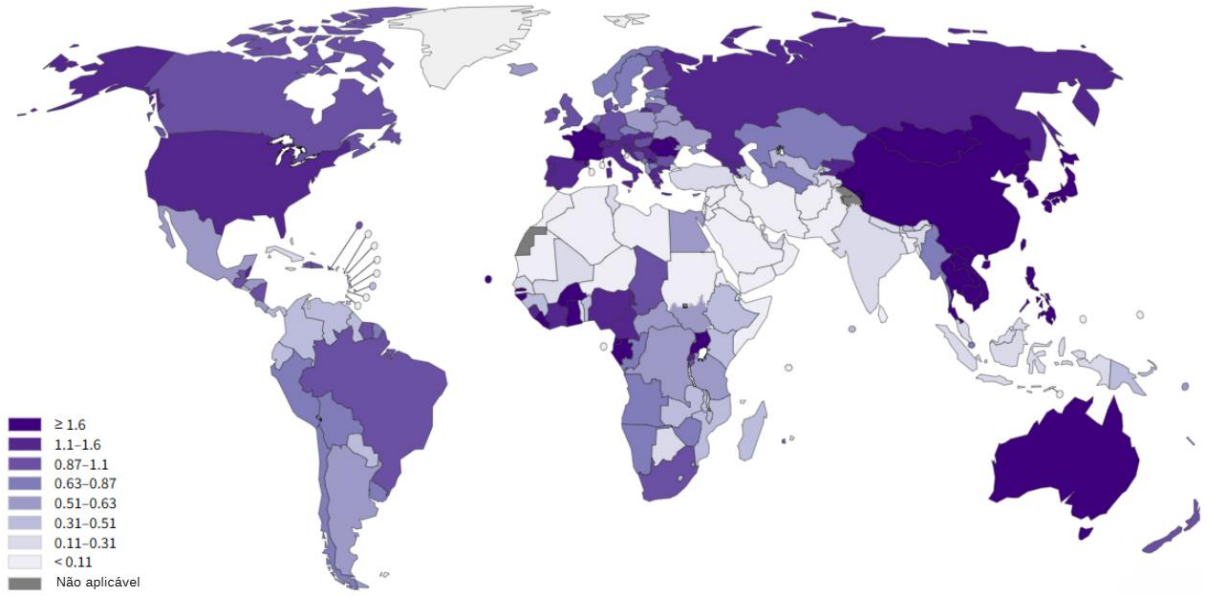


Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

A **Figura 12.5** ilustra a taxa de câncer de fígado atribuível ao consumo de álcool, onde se observa uma grande variação entre os países. Regiões como o sul asiático e partes da África apresentam índices alarmantes de alcoolismo, o que contribui diretamente para o aumento dos casos. A Mongólia registrou o valor mais elevado nessa análise, com 15,9 casos por 100.000 habitantes, seguida pela República Democrática Popular do Laos (4,8) e pela China (4,0). Em contraste, o Brasil apresentou uma taxa substancialmente menor, de 0,9 casos por 100 mil, indicando uma carga populacional significativamente inferior em comparação à dos países asiáticos com maiores índices.

Outro fator de risco relevante para o desenvolvimento do câncer de fígado são as infecções virais crônicas, especialmente pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV). Essas infecções podem causar inflamação prolongada e lesão hepatocelular, favorecendo a fibrose, a cirrose e, consequentemente, a transformação maligna dos hepatócitos.

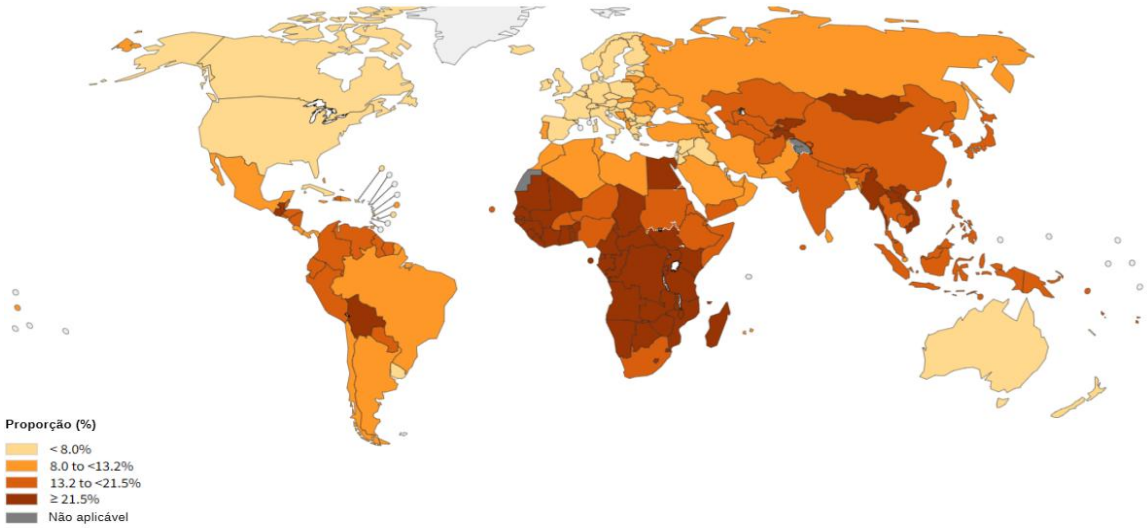
Figura 12.5 Taxa de câncer de fígado atribuível ao consumo de álcool no mundo padronizada por idade por 100 mil habitantes, em ambos os sexos, no ano de 2020



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

A **Figura 12.6** apresenta a taxa de câncer de fígado atribuível às infecções virais, evidenciando diferenças regionais significativas. A Mongólia apresentou o valor mais elevado, com 102,2 casos por 100 mil, seguida pela China com 36,4, enquanto o Brasil registrou uma taxa de 18,2. A menor taxa observada no Brasil pode estar associada ao impacto das campanhas de vacinação contra a hepatite B e à ampliação do acesso ao diagnóstico e tratamento da hepatite C, evidenciando a importância das estratégias de prevenção e controle dessas infecções e, consequentemente, do câncer de fígado.

Figura 12.6 Proporção (%) de todos os casos de câncer atribuídos a agentes infecciosos, em ambos os sexos, no ano de 2020, por país

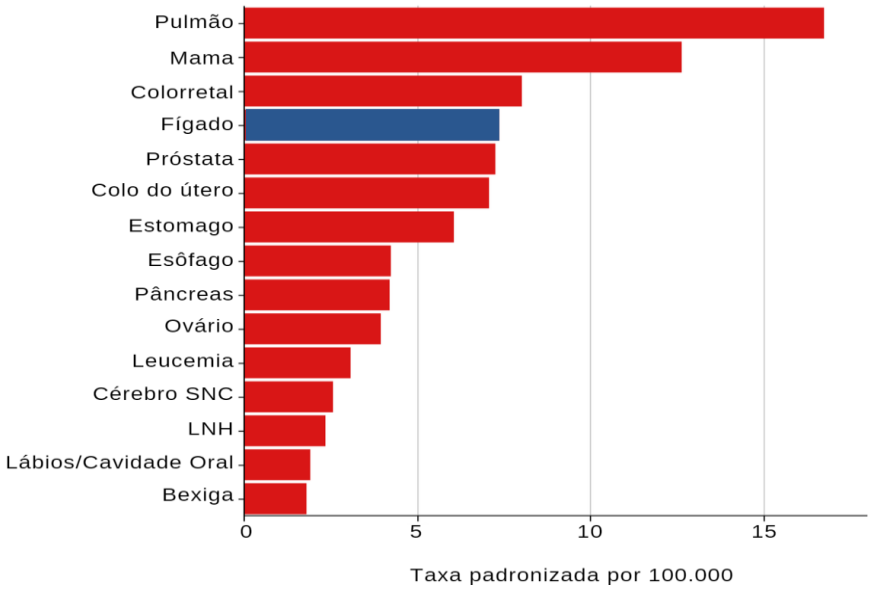


Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

Mortalidade

O câncer de fígado apresenta elevada mortalidade, indicando a agressividade da doença. Essa neoplasia ocupa a quarta posição entre as principais causas de morte por câncer no mundo (**Figura 12.7**). A taxa de mortalidade padronizada por idade é de 7,4 por 100 mil habitantes, sendo mais elevada em homens (10,9 por 100 mil) do que em mulheres (4,1 por 100 mil), mantendo a discrepância de aproximadamente 2,5 vezes observada na incidência. Em 2022, o número estimado de óbitos mundiais por câncer de fígado foi de 758.725 casos, um cenário alarmante que evidencia a urgência de estratégias eficazes para evitar que tantas vidas continuem sendo perdidas prematuramente.

Figura 12.7 Taxa de mortalidade por câncer no mundo padronizada por idade por 100 mil habitantes, em ambos os sexos, de 0 a 85+ anos, no ano de 2022



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

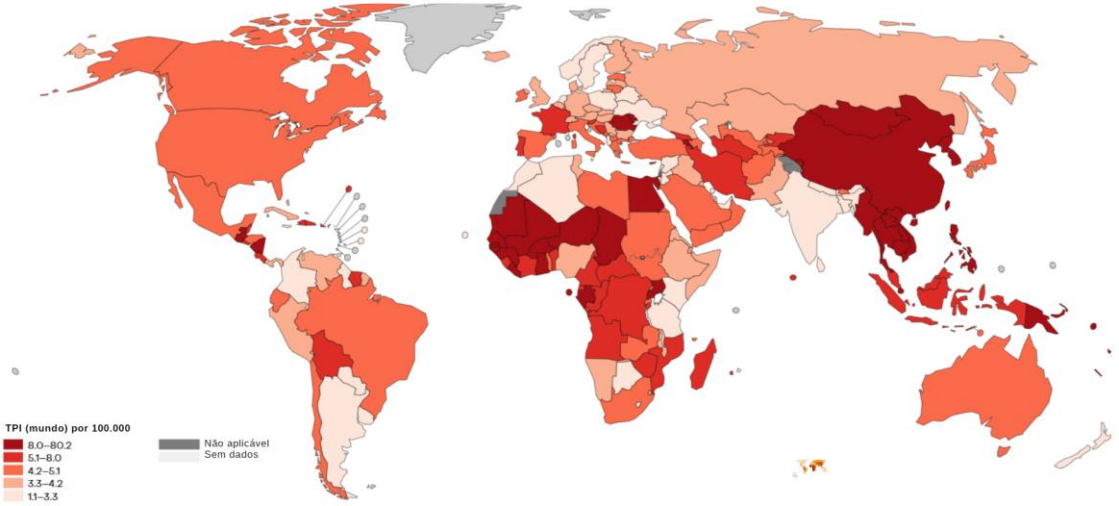
A **Figura 12.8** apresenta a distribuição global da taxa de mortalidade de câncer de fígado, e indica que os maiores índices de mortalidade se concentram na Ásia e África, correlacionando-se com os dados de prevalência e incidência. A desigualdade global na carga de óbitos reforça a necessidade de estratégias regionalmente personalizadas.

Projeções

A **Figura 12.9** ilustra as projeções de incidência (A) e mortalidade (B) de câncer de fígado mundial para 2050, respectivamente. Observa-se que o número estimado de novos casos deverá aumentar de 866.136, em 2022, para 1.524.501 novos casos em 2050, representando um crescimento de 76%. Já o número de óbitos deverá subir de 758.725 para 1.371.467 de 2022 para 2050, um aumento de 80,8%. No contexto nacional, a incidência brasileira (C) passará dos 13.599 casos em 2022, para 27.034 em 2050, quase dobrando e resultando em um aumento de 98,79%.

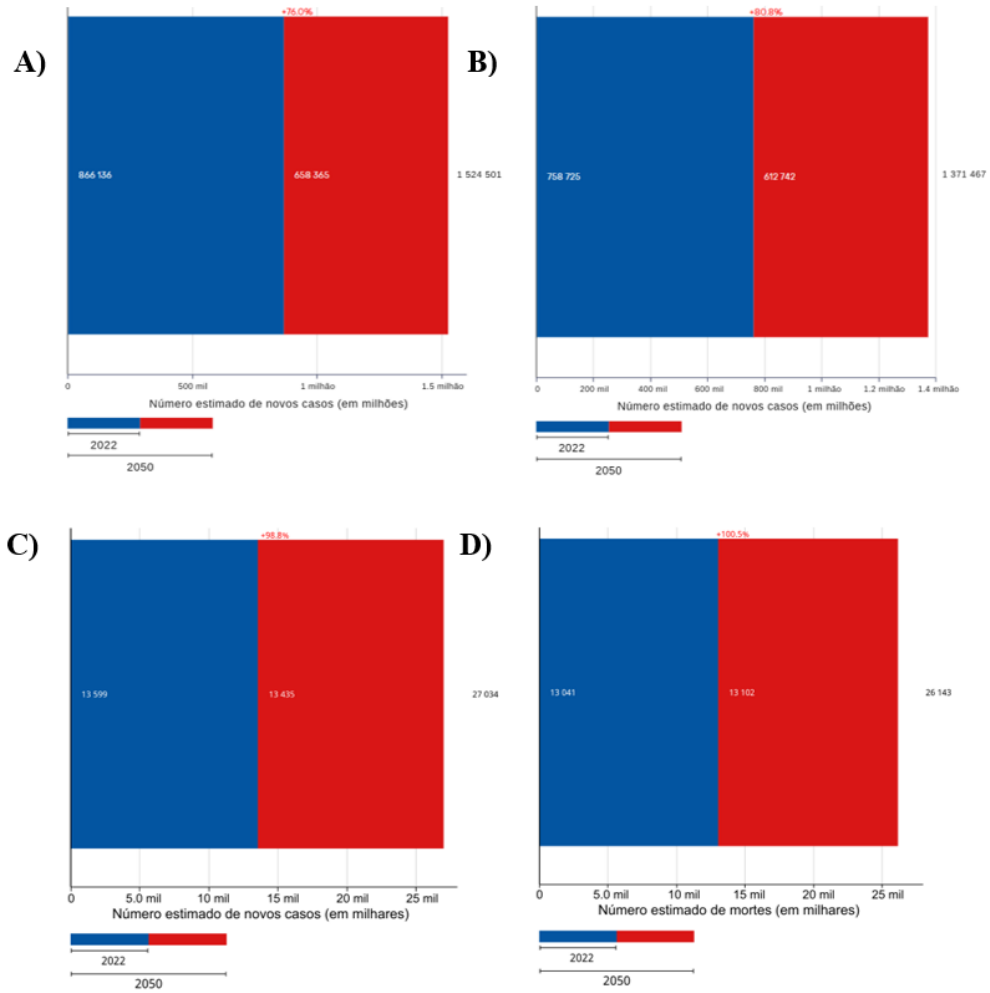
A mortalidade brasileira (D) que contabilizou 13.041 óbitos, deverá crescer 100,5% até 2050. Esses dados reforçam a urgência de estratégias globais mais eficazes para conter o avanço dessa doença.

Figura 12.8 Taxa de mortalidade por câncer de fígado no mundo padronizada por idade por 100 mil habitantes, em ambos os sexos, de 0 a 85+ anos, no ano de 2022



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

Figura 12.9 Projeções de incidência e mortalidade por câncer de fígado no mundo e no Brasil (ambos os sexos, 0 a 85+ anos), no período de 2022 a 2050



Nota: (A) Incidência Global; (B) Mortalidade Global; (C) Incidência Brasileira; (D) Mortalidade Brasileira. **Fonte:** Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

Fisiopatologia e comorbidades associadas

O câncer de fígado possui etiologia complexa e multifatorial, sendo a cirrose hepática a principal condição predisponente na maioria dos casos (GUSS & MOHANTY, 2017). Entre os diferentes tipos desse câncer, o CHC destaca-se por representar aproximadamente 75 a 90% de todos os tumores hepáticos primários, configurando-se, portanto, como a forma mais prevalente. A maior parte do CHC desenvolve-se em fígados submetidos à inflamação crônica, fibrose e ciclos repetidos de lesão e regeneração celular, processos que fomentam instabilidade genômica, acúmulo de mutações e transformação maligna. A integração desse microambiente pró-inflamatório com alterações metabólicas e imunológicas favorece o surgimento desta neoplasia heterogênea, tanto molecular quanto clinicamente (LLOVET *et al*., 2021).

Entre os fatores de risco destacam-se as infecções crônicas pelos vírus da hepatite B (VHB) e C (VHC), a exposição à aflatoxina B1 (AFB1) e o consumo crônico de álcool. O VHB pode promover carcinogênese por inflamação persistente e pela integração do DNA viral ao genoma hospedeiro, facilitando inserções que ativam oncogenes ou inativam supressores tumorais. O VHC, embora não integre seu genoma, promove estresse oxidativo, inflamação crônica e fibrose, acelerando a progressão para cirrose e CHC. A AFB1 é uma micotoxina extremamente tóxica e carcinogênica produzida por fungos do gênero *Aspergillus* que contaminam grãos e alimentos armazenados em condições inadequadas. Após ser ingerida, a AFB1 é metabolizada no fígado gerando o metabólito epóxido, que pode se ligar ao DNA das células hepáticas e causar mutações, especialmente em TP53, que contribui fortemente para a carcinogênese hepática. Já o álcool no fígado é convertido em acetaldeído, uma substância tóxica que pode se ligar ao DNA e às proteínas, causando mutações e outros danos celulares. Além disso, a metabolização do álcool aumenta a produção de espécies reativas, provoca inflamação e fibrose, que podem evoluir para cirrose, condições essas que potencializam o risco de outras injúrias hepáticas.

Nas últimas décadas houve uma transição epidemiológica importante: o CHC continua correspondendo a cerca de 75–90% dos cânceres primários de fígado, mas a etiologia tem mudado. Os casos relacionados à doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) crescem rapidamente e esta já figura entre as principais causas de CHC em muitos países. Notavelmente, a MASLD pode evoluir para CHC mesmo na ausência de cirrose em uma parcela dos pacientes, o que dificulta a detecção precoce e muda as estratégias de vigilância populacional. Esse aumento está intimamente ligado à epidemia de obesidade, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (HUANG *et al*., 2021; HUANG *et al*., 2022).

Dentre os mecanismos moleculares e celulares relevantes para a hepatocarcinogênese destacam-se a inflamação crônica, mediada por citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF, a disfunção imune com alteração de células de Kupffer e células efetoras, o estresse oxidativo e o dano mitocondrial, bem como a lipotoxicidade por acúmulo de ácidos graxos e colesterol oxidados. Além disso, observam-se ativação de vias pró-oncogênicas, como PI3K/AKT/mTOR e Wnt/β-catenina, e alterações genéticas e epigenéticas progressivas (mutações, alterações de metilação e micro-RNAs).

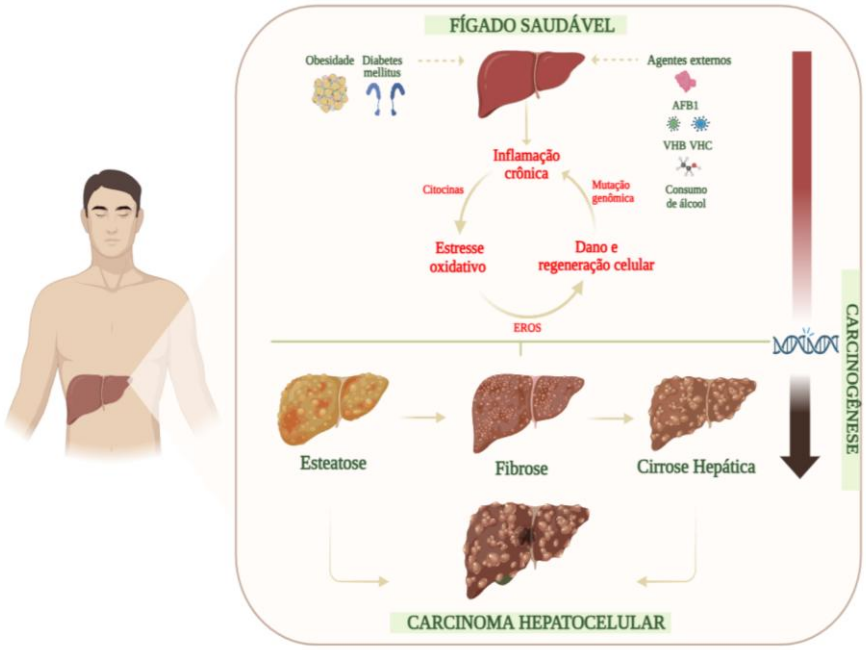
O eixo intestino-fígado desregulado também contribui para a carcinogênese hepática, caracterizado pelo aumento da permeabilidade intestinal, alterações da microbiota e sinalização anômala de ácidos biliares, promovendo inflamação local e sistêmica. Comorbidades me-

tabólicas, como obesidade, resistência insulínica, diabetes *mellitus* tipo 2 e dislipidemia, não apenas aumentam o risco de desenvolver MASLD, como também modulam diretamente vias pró-tumorais. Entre os mecanismos envolvidos destacam-se a secreção alterada de adipocinas (elevação de leptina e redução de adiponectina), hiperinsulinemia e um estado de inflamação crônica de baixo grau, que favorecem a proliferação dos hepatócitos e a angiogênese. Essas doenças frequentemente interagem sinergicamente com o álcool e as hepatites virais, ampliando o risco de progressão para CHC (POWELL *et al.*, 2021).

Do ponto de vista clínico e de saúde pública, esse panorama exige duas ações complementares: (1) manutenção das estratégias que controlam a hepatite viral, como vacinação para VHB e tratamento para VHC, e redução da exposição a carcinógenos como AFB1; e (2) políticas e intervenções robustas voltadas ao controle da obesidade e das doenças metabólicas, prevenindo e tratando MASLD. Além disso, é necessário implementar estratégias de vigilância adaptadas a populações de risco, dado o aumento relativo de CHC em fígados não-cirróticos (HUANG *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2022).

Os principais mecanismos envolvidos na progressão da lesão hepática até o desenvolvimento do CHC estão representados de forma esquemática na **Figura 12.10**.

Figura 12.10 Representação dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na progressão da doença hepática até CHC



Terapias inovadoras

Para o tratamento das neoplasias do fígado, as linhas terapêuticas correspondem a uma sequência de medicamentos conforme a evolução da doença ou a resposta clínica. A primeira linha (1ª linha) corresponde à terapia inicial indicada para pacientes com doença avançada, irressecável ou metastática, não elegíveis a terapias curativas ou locorregionais, desde que mantenham função hepática preservada (*Child-Pugh A*) e bom estado funcional. Já a segunda linha (2ª linha) é indicada após a progressão da doença ou intolerância ao tratamento inicial.

Essa estratificação baseia-se em evidências de estudos clínicos robustos e considera critérios individuais do paciente, como função hepática, risco de sangramento e presença de comorbidades (HWANG *et al*., 2025).

Por muitos anos, o sorafenibe, um inibidor multiquinase (TKI), foi a única alternativa disponível, oferecendo benefício limitado em sobrevida global (LLOVET *et al*., 2021). Posteriormente, o lenvatinibe, também TKI, foi aprovado após o estudo REFLECT, apresentando eficácia semelhante, mas sem ganho expressivo em sobrevida. O verdadeiro avanço ocorreu com as combinações de imunoterapia e agentes antiangiogênicos. O marco foi o estudo IMbrave150, que demonstrou a superioridade da associação atezolizumabe + bevacizumabe sobre o sorafenibe, estabelecendo esse regime como novo padrão de tratamento de primeira linha (FINN *et al*., 2020).

O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal contra o ligante de morte celular programada 1 (anti-PD-L1), ou seja, um inibidor de checkpoint imunológico (ICI) que bloqueia a interação entre PD-L1 e PD-1, restaurando a atividade das células T contra o tumor. Já o bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti-VEGF, ou seja, um agente antiangiogênico que inibe o fator de crescimento endotelial vascular, reduzindo a formação de novos vasos sanguíneos que nutrem o tumor. Mais recentemente, a combinação de durvalumabe (anti-PD-L1) + tremelimumabe (anti-CTLA-4) – (regime STRIDE), avaliada no estudo HIMALAYA, também mostrou ganho significativo de sobrevida, expandindo o arsenal terapêutico para pacientes com CHC avançado (ABOU-ALFA *et al*., 2022).

Na segunda linha, destinada a pacientes que progridem ou não toleram a 1ª linha, diversas opções estão disponíveis. Entre os TKIs, destacam-se o regorafenibe, avaliado no estudo RESORCE, e o cabozantinibe, do estudo CELESTIAL, ambos demonstrando benefício em sobrevida global após falha do sorafenibe (KELLEY *et al*., 2020). O ramucirumabe, um anticorpo monoclonal contra o receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGFR2), é indicado para pacientes com alfafetoproteína (AFP) ≥400 ng/mL, conforme demonstrado no estudo REACH-2. Além disso, combinações de imunoterápicos, como nivolumabe + ipilimumabe, têm mostrado resultados promissores em pacientes refratários, ampliando as alternativas nesse cenário (HWANG *et al*., 2025).

O campo dos tratamentos sistêmicos para CHC está em rápida expansão. Ensaios de fase III já demonstram eficácia de novas combinações, como camrelizumabe + rivoceranibe, que apresentaram ganhos significativos de sobrevida em comparação ao sorafenibe, destacando o potencial de regimes inovadores (QIN *et al*., 2023). Além disso, há crescente interesse em terapias neoadjuvantes e adjuvantes, como o estudo IMbrave050, que investigou atezolizumabe + bevacizumabe após ressecção ou ablação, reforçando a possibilidade de alterar o curso da doença também em estágios mais precoces (FINN *et al*., 2023).

Em síntese, os avanços recentes consolidaram a transição de um cenário restrito a TKIs para um arsenal terapêutico mais diversificado, em que as combinações de imunoterapia e terapias-alvo oferecem maior sobrevida e perspectivas inéditas para pacientes com carcinoma hepatocelular avançado. O **Quadro 12.1** sintetiza as principais terapias e seus respectivos alvos e linhas.

Quadro 12.1 Terapias-alvo / Imunoterapias - Global

Terapia/ Combinação	Classe	Linha
Sorafenibe	TKI	1ª linha
Lenvatinibe	TKI	1ª linha
Atezolizumabe + Bevacizumabe	ICI + anti-VEGF	1ª linha
Tremelimumabe + Durvalumabe	ICI combo	1ª linha
Camrelizumabe + Rivoceranibe	ICI + TKI	1ª linha
Regorafenibe	TKI	2ª linha
Cabozantinibe	TKI	2ª linha
Ramucirumabe	anti-VEGF	2ª linha
Pembrolizumabe	ICI	2ª linha
Nivolumabe + Ipilimumabe	ICI combo	2ª linha

Fonte: Adaptado de HWANG *et al.*, 2025.

Terapias disponíveis no Brasil

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Carcinoma Hepatocelular no Adulto do Ministério da Saúde, publicado em maio de 2022, o tratamento do CHC no Sistema Único de Saúde (SUS) contempla diferentes modalidades a serem indicadas conforme o estágio da doença, a função hepática e as condições clínicas do paciente (BRASIL, 2022).

As abordagens locorregionais incluem a alcoolização percutânea e a ablação por radiofrequência, indicadas principalmente em tumores localizados e de pequeno porte, em pacientes sem condições para cirurgia ou transplante. A quimioembolização transarterial (TACE) representa uma alternativa importante, destinada a pacientes com doença intermediária e função hepática preservada, com o objetivo de controlar o crescimento tumoral e retardar a progressão da doença (BRASIL, 2022).

Nos casos avançados, irressecáveis ou metastáticos, o PCDT prevê o uso de quimioterapia sistêmica para carcinoma de fígado ou do trato biliar, embora o benefício clínico seja limitado quando comparado as terapias mais modernas. Em paralelo, a diretriz reconhece a necessidade de individualizar a conduta de acordo com o estado funcional do paciente e a presença de comorbidades (BRASIL, 2022).

O transplante hepático é considerado uma opção terapêutica potencialmente curativa, devendo obedecer rigorosamente às normas do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), incluindo critérios de idade mínima e máxima estabelecidos em regulamento. Após o transplante, os pacientes devem ser acompanhados em programas específicos de pós-transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoéticas, contemplando monitoramento clínico e laboratorial de função hepática e de outros órgãos (BRASIL, 2022).

Por fim, um levantamento dos quimioterápicos e imunoterápicos aprovados pela ANVISA e disponíveis no SUS para o tratamento do carcinoma hepatocelular encontra-se descrito na **Quadro 12.2**. Esse panorama evidencia que, embora avanços recentes da oncologia já tenham incorporado novas combinações de imunoterapia e terapias-alvo no cenário internacional, o acesso no Brasil ainda é restrito, sendo fundamental a atualização periódica do PCDT para acompanhar as inovações terapêuticas (BRASIL, 2022).

Quadro 12.2 Medicamentos aprovados no Brasil

Tipo	Princípio ativo	Classe terapêutica	Ano de aprovação	Linha de tratamento
Quimioterápico	Tosilato de sorafenibe	TKI	2008	1ª linha
Imunoterápico	Atezolizumabe + Bevacizumabe	(anti-PD-L1) + anti VEGF	2020	1ª linha
Imunoterápico	Ramucirumabe	Anticorpo monoclonal anti-VEGF	2020	2ª linha
Imunoterápico	Nivolumabe + Ipilimumabe	ICI combo (anti-PD-1 +anti-CTLA-4)	2022	2ª linha
Imunoterápico	Durvalumabe + Tremelimumabe	ICI combo (anti-PD-L1 + anti-CTLA-4)	2023	1ª linha

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2025.

CONCLUSÃO

Diante do panorama mundial e nacional, o câncer de fígado representa um grave problema de saúde pública devido à sua elevada incidência e mortalidade, bem como à complexidade de seus fatores etiológicos. A compreensão da epidemiologia, dos fatores de risco e das desigualdades de acesso a tratamento é essencial para orientar políticas de saúde pública, visando reduzir o impacto da doença na população. Nesse cenário, torna-se essencial adotar uma abordagem que vá além do tratamento, incluindo o fortalecimento de políticas de prevenção, a ampliação de programas de rastreamento precoce e a garantia de acesso igualitário às inovações terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU-ALFA, G.K. *et al.* Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evidence, v. 387, p. 34, 2022. doi: 10.1056/EVIDoa2100070.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Cyramza® (ramucirumabe): nova indicação. Anvisa, 8 jun. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/cyramza-r-ramucirumabe-nova-indicacao. Acesso em: 21 ago. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Imfinzi® (durvalumabe): nova indicação. Anvisa, 29 maio 2023. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/imfinzi-durvalumabe-nova-indicacao-1. Acesso em: 21 ago. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Imjudo® (tremelimumabe): novo registro. Anvisa, 22 maio 2023. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/imjudo-tremelimumabe-novo-registro. Acesso em: 21 ago. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Opdivo® (nivolumabe): nova indicação. Anvisa, Brasília, 16 maio 2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/opdivo-nivolumabe-nova-indicacao-3. Acesso em: 21 ago. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Tecentriq (atezolimumabe): nova indicação. Anvisa, 10 ago. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/tecentriq-atezolimumabe-nova-indicacao. Acesso em: 21 ago. 2025.

ARGENZIANO, M.E. *et al.* Epidemiology, pathophysiology and clinical aspects of hepatocellular carcinoma in MAFLD patients. Hepatology International, v. 18, p. 922, 2024. doi: 10.1007/s12072-024-10692-4.

BENSON, A.B. *et al*. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, v. 19, p. 541, 2021. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma hepatocelular no adulto. Brasília, 14 out. 2022.

CARREÑO VENEGAS, A. *et al*. Exposição à aflatoxina: um problema de saúde pública. Iatreia, v. 27, p. 42, 2014.

DHAMIJA, E. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: an increasing concern. Indian Journal of Medical Research, v. 149, p. 9, 2019. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1456_17.

EDELINE, J. *et al.* Novos desafios enfrentados pelas terapias sistêmicas do CHC avançado na era das diferentes combinações baseadas em imunoterapia de primeira linha. Cancers, v. 14, p. 5868, 2022. doi: 10.3390/cancers14235868

FINN, R.S. *et al*. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. New England Journal of Medicine, v. 382, p. 1894, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.

FRAILE, J.M. *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a review of a crowded clinical landscape, driven by a complex disease. Drug Design, Development and Therapy, v. 15, p. 3997, 2021. doi: 10.2147/DDDT.S315724.

FU, Y. & CHUNG, F.L. Estresse oxidativo e hepatocarcinogênese. Hepatoma Research, v. 4, p. 39, 2018. doi: 10.20517/2394-5079.2018.29.

GUSS, D.A. & MOHANTY, S.R. Revisão integrativa: fatores relacionados ao paciente e ao profissional de saúde quanto à vigilância do carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose hepática. Translational Cancer Research, v. 6, p. S480, 2017. doi: 10.21037/tcr.2017.03.80.

HE, J. *et al.* Application of multi-omics in hepatocellular carcinoma: new prospects for classification and precise diagnosis and treatment. Hepatoma Research, v. 11, 2025. doi: 10.20517/2394-5079.2024.124.

HUANG, D.Q. *et al*. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 18, p. 223, 2021. doi: 10.1038/s41575-020-00381-6.

HUANG, D.Q. *et al*. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause. Cell Metabolism, v. 34, p. 969, 2022. doi: 10.1016/j.cmet.2022.05.003.

HWANG, S.Y. *et al.* Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. Clinical and Molecular Hepatology, v. 31, S228, 2025. doi: 10.3350/cmh.2024.0824.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Estimativa de 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf. Acesso em: 25 ago. 2025.

KELLEY, R.K. *et al*. Second-line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial. ESMO OPEN, v. 5, 2020. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000714.

LEE, S.E. *et al.* Alternative splicing in hepatocellular carcinoma. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, v. 10, p. 699, 2020. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.04.018.

LLOVET, J.M. *et al.* Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers, v. 7, p. 6, 2021. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.

PIÑERO, F. *et al.* Sequencing of systemic treatment for hepatocellular carcinoma: Second line competitors. World Journal of Gastroenterology, v. 26, p. 1888, 2020. doi: 10.3748/wjg.v26.i16.1888

POWELL, E.E. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease. The Lancet, v. 397, p. 2212, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.

QIN, S. *et al.* Camrelizumab plus rivoceranib vs sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomized phase 3 trial. Lancet, v. 402, p. 1133, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3.

RIMASSA, L. & WÖRNS, M.A. Navigating the new landscape of second-line treatment in advanced hepatocellular carcinoma. Liver International, v. 40, p. 1800, 2020, doi: 10.1111/liv.14533.

RIZZO, A. *et al.* Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy in hepatocellular carcinoma: where do we stand? Frontiers in Oncology, v. 11, 2021. doi: 10.3389/fonc.2021.803133.

SHA, M. *et al.* Criteria and prognostic models for patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. Clinical and Molecular Hepatology, v. 31, S285, 2025. doi: 10.3350/cmh.2024.0323.

STANLEY, R.F. & ABDEL-WAHAB, O. Dysregulation and therapeutic targeting of RNA splicing in cancer. Nature Cancer, v. 3, p. 536, 2022. doi: 10.1038/s43018-022-00384-z.

TUMMALA, K.S. *et al.* Hepatocellular carcinomas originate predominantly from hepatocytes and benign lesions from hepatic progenitor cells. Cell Reports, v. 19, p. 584, 2017. doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.059.

VOGEL, A. *et al.* Atezolizumab in combination with bevacizumab for the management of patients with hepatocellular carcinoma in the first-line setting: systematic literature review and meta-analysis. Liver Cancer, v. 12, p. 510, 2023. doi: 10.1159/000533166.