

# GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XII

## Capítulo 17

### CARCINOMA HEPATOCELULAR: VISÃO GERAL EM PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA

CRISTINA MOTTIN DELIA<sup>1</sup>  
GABRIELLA ZANATTA DE ANDRADE<sup>1</sup>  
ISABELLA SPENGLER CASAL<sup>1</sup>  
ISADORA DE CARVALHO SCHRAMM<sup>1</sup>  
LAURA GABARDI FERNANDES<sup>1</sup>  
LUCAS GASPARY FERREIRA<sup>1</sup>  
LUIZA MACHADO BLANK<sup>1</sup>  
MARIA EDUARDA SILVEIRA BELLINASSO<sup>1</sup>  
MARIANA RACHE ZAMIN<sup>1</sup>  
MARTINA KELLER EIDT<sup>1</sup>

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

*Palavras-chave*  
Carcinoma Hepatocelular; Cirrose Hepática; Alfafetoproteína.

## INTRODUÇÃO

O fígado, órgão humano situado principalmente na região do hipocôndrio direito, pode ser acometido por uma ampla variedade de lesões, tanto benignas quanto malignas. Entre as lesões hepáticas benignas, as quais correspondem a cerca de 57% das lesões focais detectadas em exame de ultrassonografia, destacam-se o hemangioma hepático, a hiperplasia nodular focal e o adenoma hepático, os quais são detectados de maneira incidental por exames de imagem e, na maioria dos casos, não necessitam de intervenção (MARRERRO *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2023). Já entre as neoplasias malignas, incluem-se o carcinoma hepatocelular (CHC), os tumores metastáticos (cuja principal fonte é o câncer colorretal) e o colangiocarcinoma intra-hepático (YANG *et al.*, 2019; SBH, 2023). Diante dessas diversas patologias, o reconhecimento e a diferenciação entre as lesões são de fundamental importância para o correto seguimento clínico (AMIN *et al.*, 2025; SCHWARCZ *et al.*, 2025).

Dentro desse espectro, o CHC é o tumor maligno primário do fígado mais comum, originado a partir dos hepatócitos, representando cerca de 75% a 85% dos tumores hepáticos primários (REIG *et al.*, 2022). Tradicionalmente descrito como uma doença que acomete fígados previamente lesados, como em casos de cirrose hepática ou de infecções crônicas pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), o perfil epidemiológico do CHC vem sofrendo modificações importantes nas últimas décadas, em virtude do desenvolvimento expressivo dessa doença em pacientes com síndrome metabólica (ORCI *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2023).

O CHC possui grande relevância clínica e epidemiológica, uma vez que ocupa posições de destaque entre as principais causas de morte por câncer no mundo (SCHWARTZ & CARI-

TERS, 2025). Essa alta taxa de letalidade não se dá apenas em detrimento de seu manejo complexo, o qual envolve a avaliação do tumor propriamente dito e da função hepática residual, mas também pelo fato de que é uma neoplasia silenciosa, permanecendo assintomática até estágios avançados, fenômeno que prejudica o diagnóstico precoce (PATHOMJARUWAT *et al.*, 2023).

Nesse contexto, torna-se indispensável compreender os determinantes clínicos, epidemiológicos e terapêuticos do CHC. O presente capítulo tem como objetivo oferecer uma visão completa e atualizada sobre a doença, abrangendo desde sua fisiopatologia e fatores de risco até as principais modalidades diagnósticas e terapêuticas (SBH, 2023; SBOC, 2022).

## MÉTODO

A metodologia adotada consistiu em uma revisão narrativa realizada entre agosto e outubro de 2025, por meio de buscas nas bases de dados PubMed e UpToDate. Foram utilizados os descritores: “*hepatocellular carcinoma AND epidemiology*”, “*hepatocellular carcinoma AND risk factors*”, “*hepatocellular carcinoma AND pathophysiology*”, “*hepatocellular carcinoma AND prognosis*” e “*hepatocellular carcinoma AND treatment*”. A pesquisa contemplou estudos publicados em inglês e português, no período de 2017 a 2025, disponíveis nas referidas plataformas. Além disso, foram consultadas diretrizes nacionais e internacionais, bem como bibliografias atualizadas relacionadas ao tema.

Para melhor organização do conteúdo, o grupo estruturou o material em tópicos principais, garantindo a abrangência dos diferentes aspectos do CHC. Após a seleção dos artigos, foi conduzida uma leitura crítica e criteriosa,

com o objetivo de extrair informações relevantes para a compreensão dos aspectos clínicos, epidemiológicos, fisiopatológicos, prognósticos e terapêuticos da doença.

## EPIDEMIOLOGIA

### Incidência e prevalência global

A incidência do CHC varia geograficamente de acordo com os diferentes níveis de exposição a fatores de risco específicos, como infecção crônica pelo HBV ou HCV, exposição à aflatoxina em países com recursos limitados, abuso de álcool e tabaco. O CHC ocorre em aproximadamente 80 a 90% dos pacientes com cirrose e, atualmente, é a complicação mais frequente, além de constituir a principal causa de morte entre eles (ORCI *et al.*, 2022).

As neoplasias malignas hepáticas primárias correspondem ao sexto tipo de câncer mais comum e estão entre as principais causas de morte relacionadas à doença em escala global. O CHC é o tumor maligno primário mais frequente do fígado, representando 75 a 85% dos casos. Em 2020, foram registrados aproximadamente 900 mil novos casos, confirmando a sua alta incidência no mundo. A mortalidade é igualmente significativa, com mais de 830 mil óbitos no mesmo ano, refletindo a alta letalidade da doença. Estima-se que a incidência anual global varie entre 500 mil e 1 milhão de novos casos, resultando em cerca de 700 mil mortes por ano. A sobrevida em cinco anos permanece baixa, em torno de 22%, tornando o CHC um dos tumores gastrointestinais mais letais (SCHWARTZ & CARITHERS, 2025).

O CHC apresenta um prognóstico particularmente desfavorável, ocupando a segunda posição mundial como causa de morte por câncer e figurando entre os tumores com menor sobrevida entre homens e mulheres. Em muitos casos, a progressão é tão rápida que grande parte

dos pacientes evolui para óbito em até 12 meses após o diagnóstico (ASAFO-AGYEI & SAMANT, 2025; LE *et al.*, 2023).

### Distribuição por sexo e região

O CHC é diagnosticado com maior frequência em homens do que em mulheres, numa proporção aproximada de 3:1. Embora os mecanismos exatos não estejam completamente esclarecidos, essa diferença é atribuída a distintos padrões de exposição a hepatites virais, toxinas ambientais e ao possível efeito protetor dos estrogênios (ZHANG *et al.*, 2021).

A distribuição mundial do CHC apresenta grande variação regional. Estima-se que 72% dos casos ocorram na Ásia, seguidos por 10% na Europa, 8% na África, 5% na América do Norte e 5% na América Latina. A Mongólia apresenta a maior taxa de incidência registrada (93,7 por 100 mil habitantes), enquanto a China concentra o maior número absoluto de casos devido à combinação de alta taxa de incidência (18,3 por 100 mil habitantes) e ao tamanho populacional (SCHWARTZ & CARITHERS, 2025).

Essas discrepâncias refletem, em grande medida, diferenças na prevalência dos vírus da hepatite e na exposição a fatores ambientais. Por exemplo, regiões com maior incidência de CHC apresentam maior frequência de portadores do vírus da HBV quando comparadas a áreas de baixa incidência (ORCI *et al.*, 2022).

## SINTOMATOLOGIA

Pacientes com CHC são, em geral, assintomáticos nos estágios iniciais da doença, passando a apresentar manifestações clínicas somente em fases mais avançadas. A tríade sintomática clássica, descrita em aproximadamente 95% dos casos em estágio avançado, compreende perda ponderal, dor no quadrante superior

direito e presença de massa palpável (PATHOMJARUWAT *et al.*, 2023). Nessa fase, o fígado frequentemente encontra-se aumentado, com bordas irregulares e nodulares. Outras manifestações comuns incluem fadiga, ascite, esplenomegalia, febre e prurido, bem como alterações gastrointestinais, a exemplo de anorexia, náuseas persistentes, constipação, saciedade precoce e icterícia significativa decorrente de invasão tumoral ou obstrução das vias biliares (YANG *et al.*, 2019; LE *et al.*, 2023). Também podem estar presentes edema periférico, distúrbios da coagulação e complicações vasculares, incluindo a síndrome de Budd-Chiari (FENG & ZHAO, 2024).

Além dos sintomas supracitados, é frequente a distensão/abaulamento abdominal por aumento tumoral ou ascite, caquexia, mal-estar e mialgias, bem como encefalopatia hepática em doentes com cirrose subjacente. Esses quadros refletem descompensação hepática e/ou hipertensão portal, podendo cursar com sangramento varicoso e piora da icterícia (MARRERO *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2023).

O CHC também pode apresentar-se com ruptura tumoral espontânea, quadro agudo e potencialmente fatal, caracterizado por dor abdominal súbita, sinais de hemoperitônio e, por vezes, choque hemorrágico. Essa complicação explica uma parcela relevante dos óbitos por CHC (SAHU *et al.*, 2019).

Quando há metástases extra-hepáticas, podem surgir sintomas específicos do sítio: tosse, dispneia, dor torácica/pleurítica ou hemoptise em metástases pulmonares; dor óssea e fraturas patológicas em metástases ósseas; e linfonodomegalias palpáveis em acometimento ganglionar (YUAN *et al.*, 2022).

Em estágios terminais, estudos relatam que os sintomas predominantes são caracterizados por dor intensa, astenia acentuada, sonolência, irritabilidade, xerostomia, anorexia, náuseas e

edema de membros inferiores. Ademais, o CHC pode manifestar-se por meio de síndromes paraneoplásicas, que incluem hipercalcemia, hipoglicemia, eritrocitose e diarreia aquosa, refletindo a heterogeneidade clínica da neoplasia (PATHOMJARUWAT *et al.*, 2023).

## FATORES DE RISCO

O desenvolvimento do CHC é considerado multifatorial, dependendo de uma combinação de causas virais, metabólicas, ambientais, genéticas e demográficas. A maioria desses fatores converge em lesão crônica do parênquima hepático, o que pode evoluir para fibrose, cirrose e, por fim, transformação maligna dos hepatócitos (FENG & ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025).

### Cirrose

A cirrose é considerada o eixo central da carcinogênese hepática e está presente em mais de 80% dos casos de CHC, sendo considerada o maior fator predisponente (SCHWARCZ *et al.*, 2025). Estudos de longo prazo mostram que até um terço dos pacientes com cirrose desenvolve o tumor em algum momento da vida, com incidência anual de cerca de 2%. Esse risco decorre da inflamação persistente, da morte e regeneração celular contínuas e das alterações no microambiente hepático, que juntas criam condições favoráveis para a carcinogênese (SCHWARCZ *et al.*, 2025).

### Hepatites virais

Entre os fatores de risco, a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) se destaca. Estima-se que mais da metade dos casos de CHC no mundo estejam ligados ao HBV, especialmente na Ásia e na África, onde mais de 60% dos tumores têm essa associação (FENG &

ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025). Embora a maior parte ocorra em indivíduos com cirrose, o HBV pode levar ao CHC mesmo na ausência dela. Isso acontece porque o vírus é capaz de se integrar ao DNA da célula hospedeira, ativando genes ligados ao crescimento celular, como o TERT (telomerase), ciclinas e outros genes reguladores (FENG & ZHAO, 2024). Além disso, a inflamação crônica causada pelo vírus contribui para a fibrose e a cirrose. Fatores como alta carga viral, positividade para HBeAg, níveis elevados de HBsAg, sexo masculino, coinfeções (como HCV, HIV ou HDV) e histórico familiar aumentam ainda mais o risco (SCHWARCZ *et al.*, 2025).

Já a hepatite C (HCV) é responsável por cerca de um terço dos casos nos Estados Unidos e predomina em regiões desenvolvidas como América do Norte, Europa e Japão (FENG & ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025). Diferente do HBV, o HCV não se integra ao DNA, mas induz inflamação crônica e fibrose progressiva, de modo que quase todos os casos de CHC relacionados ao vírus ocorrem em pacientes com cirrose. Proteínas virais como a core, NS3 e NS5A influenciam vias de proliferação celular, metabolismo lipídico e resposta imune, o que contribui para a carcinogênese (FENG & ZHAO, 2024).

A coinfeção pelo vírus da hepatite D (HDV) também merece destaque, já que aumenta significativamente o risco de CHC em portadores do HBV (FENG & ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025).

### **Toxinas ambientais e dieta**

Em muitas regiões da África e da Ásia, a exposição à aflatoxina B1, micotoxina presente em alimentos como o milho, é uma causa importante de CHC. Esse agente é capaz de provocar mutações no gene TP53, favorecendo a

transformação maligna, e apresenta efeito sinérgico com o HBV. Outros fatores ambientais incluem a ingestão de água contaminada por microcistina, a mastigação de noz-de-betel e a sobrecarga de ferro adquirida por transfusões repetidas. Mais recentemente, estudos também observaram que o consumo elevado de bebidas açucaradas pode estar associado ao aumento do risco de câncer hepático (FENG & ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025).

### **Estilo de vida**

O álcool representa um dos fatores de risco mais relevantes, responsável por 20–30% dos casos de CHC (FENG & ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025). O consumo crônico promove esteato-hepatite alcoólica e cirrose, além de atuar diretamente na carcinogênese por meio da toxicidade do acetaldeído, formação de adutos em proteínas e DNA, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e disfunção mitocondrial (FENG & ZHAO, 2024). O álcool exerce efeito sinérgico com HBV, HCV, obesidade e diabetes, potencializando a carcinogênese. O tabagismo, por sua vez, aumenta em até 55% o risco de CHC, embora esse efeito seja reversível após décadas de cessação (SCHWARCZ *et al.*, 2025).

### **Fatores metabólicos**

A doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MASLD) e, em especial, a esteato-hepatite (NASH/MASH) vêm ganhando destaque como causas crescentes de CHC em países ocidentais (FENG & ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025). Estima-se que 1 a 2% dos pacientes com NASH cirrótica desenvolvam CHC a cada ano. Importante destacar que até 30% dos casos relacionados a NASH/MASH ocorrem sem cirrose, o que dificulta a detecção precoce e reforça a necessidade de revisão das estratégias de rastreamento

(FENG & ZHAO, 2024). Obesidade e diabetes mellitus também aumentam o risco de forma independente, além de potencializarem os efeitos da NASH/MASH e de outros fatores predisponentes (SCHWARCZ *et al.*, 2025).

### **Predisposição genética**

Algumas doenças hereditárias aumentam de forma significativa a probabilidade de CHC. A hemocromatose hereditária, devido a mutações no gene HFE, leva ao acúmulo de ferro no fígado e risco elevado de cirrose e câncer. A deficiência de alfa-1 antitripsina e as porfirias também foram associadas à doença. Além disso, polimorfismos em genes como PNPLA3, TM6SF2 e HSD17B13 modulam a suscetibilidade individual ao desenvolvimento do tumor (FENG & ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025).

### **Alterações moleculares**

Do ponto de vista molecular, o CHC é resultado de múltiplos processos. A ativação do gene TERT ocorre em mais de 80% dos casos, seja por integração viral, amplificação ou translocações (FENG & ZHAO, 2024). Alterações na via Wnt/ $\beta$ -catenina estão presentes em até 50% dos tumores, principalmente na ausência de HBV, e envolvem mutações em CTNNB1, APC e AXIN (FENG & ZHAO, 2024). Outras alterações comuns incluem mutações em TP53, RB1 e PTEN, além de amplificações cromossômicas que ativam oncogenes como VEGFA, MYC e CCND1 (FENG & ZHAO, 2024).

No contexto metabólico, a NASH/MASH e a obesidade induzem estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e ativação de vias inflamatórias como NF- $\kappa$ B/TNF, além de aumento de citocinas pró-tumor (IL-17A) e oncometabólitos como glucosilceramida, todos contribuindo para a progressão tumoral (FENG & ZHAO, 2024).

### **Inflamação crônica e microambiente imune**

Estima-se que 90% dos casos de CHC estejam associados a inflamação crônica do fígado, seja por hepatites virais, álcool ou NASH/MASH. O fígado possui papel central na resposta imune, e a interação entre tumor e microambiente imune influencia diretamente a evolução clínica. Curiosamente, tumores com maior infiltração de células imunes tendem a apresentar prognóstico mais favorável. Doenças autoimunes hepáticas, como a hepatite autoimune, também contribuem para o risco por favorecerem a fibrose e a cirrose (FENG & ZHAO, 2024; SCHWARCZ *et al.*, 2025)

## **FATORES PROTETORES**

A prevenção primária do CHC tem recebido crescente atenção, uma vez que certas intervenções podem reduzir significativamente o risco dessa neoplasia letal. A vacinação contra a HBV, o tratamento precoce de hepatites virais, o controle de doenças base, a manutenção de hábitos de vida saudáveis e a presença de estrogênio circulante são descritos como fatores protetores para CHC (YANG *et al.*, 2019; REIG *et al.*, 2022).

### **Vacina hepatite B**

A vacinação contra o vírus da HBV é considerada a medida preventiva mais efetiva já implementada contra o CHC em escala populacional. Programas nacionais de imunização em áreas endêmicas, como Taiwan e China, demonstraram quedas expressivas na incidência de CHC em crianças e jovens vacinados, reduzindo em até 70% o risco em indivíduos imunizados na infância. O mecanismo protetor decorre da prevenção da infecção crônica pelo HBV, que, por meio de inflamação persistente, integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro

e indução de mutagênese, está diretamente associado à carcinogênese hepática (D'SOUZA *et al.*, 2020).

A proteção é mais efetiva quando a vacinação é realizada nas primeiras 24 horas de vida e mantida com o esquema completo. Apesar disso, em adultos não vacinados, a vacinação tardia ainda confere benefício ao reduzir a transmissão horizontal e a progressão para cirrose e CHC (ZHOU *et al.*, 2023).

### **Tratamento de hepatites virais**

O tratamento das infecções virais crônicas é pilar da prevenção. No HBV, antivirais como tenofovir e entecavir promovem supressão viral sustentada, reduzindo inflamação, fibrose e incidência de CHC, embora o risco não desapareça totalmente, especialmente em cirróticos (PAPATHEODORIDIS *et al.*, 2020). No HCV, os antivirais de ação direta (DAAs) revolucionaram o manejo, alcançando taxas de cura acima de 95% e reduzindo o aparecimento de CHC, mas sem eliminar a necessidade de vigilância (CARRAT *et al.*, 2019). Evidências também indicam que o uso de estatinas em portadores de HBV/HCV reduz o risco de CHC de forma dose-dependente, graças a efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos (KIM *et al.*, 2021).

### **Medicamentos como fatores protetores**

Com a transição epidemiológica, a MASLD/MASH emergiu como uma das principais causas de CHC em países ocidentais (ORCI *et al.*, 2022). Assim, fármacos que atuam na síndrome metabólica e na resistência insulínica exercem papel preventivo indireto. A metformina, amplamente usada em diabéticos, associa-se à redução de risco de CHC por mecanismos que envolvem inibição da via mTOR, melhora da sensibilidade à insulina e redução do estresse oxidativo (LI *et al.*, 2022). Outros agentes com

potencial benefício incluem agonistas de GLP-1 (liraglutida, semaglutida), inibidores de SGLT2, PPAR-agonistas (pioglitazona), além de estatinas e aspirina, que apresentam propriedades anti-inflamatórias e anticarcinogênicas. Ensaio clínico ainda estão em andamento para consolidar essas evidências, mas estudos observacionais já mostram redução do risco de CHC em portadores de diabetes e síndrome metabólica tratados com essas medicações (FENG & ZHAO, 2024).

### **Hábitos de vida**

Mudanças no estilo de vida desempenham papel fundamental na redução do risco de CHC, sobretudo em indivíduos com doenças hepáticas crônicas. Estudos populacionais apontam que atividade física regular reduz inflamação sistêmica, melhora resistência à insulina e modula adipocinas, diminuindo progressão da fibrose hepática (ZELBER-SAGI *et al.*, 2021). Dietas baseadas no padrão mediterrâneo (alto consumo de frutas, vegetais, fibras, peixe e azeite de oliva; baixo consumo de carnes processadas e açúcares) foram associadas a menor risco de CHC e mortalidade por doenças hepáticas (SHU *et al.*, 2024). Além disso, o consumo moderado de café ( $\geq 2$  xícaras/dia) tem sido consistentemente associado à redução do risco de CHC, possivelmente pela ação antioxidante, anti-inflamatória e modulação de enzimas hepáticas (KENNEDY *et al.*, 2017). Em contraste, o consumo excessivo de álcool e obesidade aumentam significativamente o risco, reforçando o impacto de intervenções comportamentais (YANG *et al.*, 2019).

### **Estrogênio**

A menor incidência de CHC em mulheres até a menopausa sugere efeito protetor dos hormônios sexuais femininos. O estrogênio, em es-

pecial o estradiol, exerce ações anti-inflamatórias, modulando vias como IL-6/STAT3 e NF- $\kappa$ B, além de inibir proliferação celular descontrolada (ZHANG *et al.*, 2021). Estudos mostram que mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal apresentaram até 50% menos risco de CHC, diagnóstico em idade mais tardia e melhor sobrevida (WANG *et al.*, 2022). Modelos experimentais sugerem ainda que receptores de estrogênio  $\beta$  (ER $\beta$ ) ativam mecanismos de apoptose em células tumorais. Assim, a perda hormonal após a menopausa contribui para o aumento do risco, embora a indicação de MHT deva ser individualizada (YANG *et al.*, 2019).

## FISIOPATOLOGIA E MECANISMO DE CARCINOGENÊSE

A fisiopatologia do CHC é complexa, progressiva e multifatorial, envolvendo inflamação crônica, regeneração aberrante, fibrose, alterações genéticas e epigenéticas, disfunção mitocondrial e um microambiente carcinogênico que, em conjunto, culminam na transformação maligna dos hepatócitos. Em cerca de 90% dos casos, o CHC surge em fígados previamente submetidos a agressões crônicas, como infecção pelo HBV e HCV, consumo excessivo de álcool, MASLD/MASH, sobrecarga de ferro e exposição a aflatoxinas - toxinas produzidas por fungos do gênero *Aspergillus* que contaminam grãos e alimentos armazenados. Essas condições desencadeiam necroinflamação persistente, com ciclos repetidos de morte e regeneração celular que, embora inicialmente reparadores, aumentam progressivamente o risco de mutações somáticas. Paralelamente, a ativação das células estreladas hepáticas promove fibrose e remodelamento tecidual, culminando em cirrose, que compromete a função hepática e estabelece um terreno propício à carcinogênese

(SZILVESZTER *et al.*, 2024; CHEN *et al.*, 2025).

A cirrose, caracterizada por nódulos regenerativos e septos fibróticos, distorce a arquitetura hepática, altera o fluxo sanguíneo e induz hipóxia tecidual. Esse ambiente ativa fatores como o HIF-1 $\alpha$  e o VEGF, que estimulam a angiogênese e favorecem a expansão de clones celulares alterados. Nesse contexto, hepatócitos submetidos à proliferação contínua acumulam mutações e alterações epigenéticas que conferem vantagens proliferativas. Entre os principais eventos, destacam-se mutações no promotor de TERT, que conferem imortalidade replicativa, em TP53, que comprometem a apoptose, e em CTNMB1, que ativam a via Wnt/ $\beta$ -catenina, associada à proliferação descontrolada. Outras vias, como PI3K/AKT/mTOR e MAPK, também são ativadas, reforçando o crescimento tumoral, enquanto alterações epigenéticas, como metilação aberrante do DNA, ampliam a heterogeneidade do CHC (SZILVESZTER *et al.*, 2024).

Além disso, a etiologia específica adiciona mecanismos próprios à carcinogênese. Na HBV, a integração do DNA viral ao genoma hospedeiro, muitas vezes em regiões regulatórias como o promotor de TERT, promove instabilidade genômica, enquanto a proteína viral HBx modula expressão gênica, mecanismos epigenéticos e apoptose. Na HCV, apesar de não haver integração, proteínas virais induzem inflamação persistente, estresse oxidativo e reprogramação metabólica. Nos casos de esteatose hepática e sobrecarga de ferro, o excesso de espécies reativas de oxigênio causa danos mitocondriais, disfunção bioenergética e ativa formas alternativas de morte celular, como necroptose e ferroptose, que agravam a necroinflamação e a instabilidade genômica (D'SOUZA *et al.*, 2020).

Por fim, o microambiente tumoral também exerce um papel crucial nesse processo. A fibrose torna a matriz extracelular mais rígida e rica em colágenos, sustentando invasividade e angiogênese. Além disso, o fígado, por ser naturalmente um órgão de imunotolerância, intensifica esse perfil em contextos crônicos, reduzindo a vigilância imunológica e permitindo que células tumorais escapem do sistema imune. Nesse cenário, macrófagos associados ao tumor (TAMs) e células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) passam a favorecer a progressão, liberando fatores que bloqueiam linfócitos T e estimulam angiogênese. Paralelamente, mediadores como PD-L1, IL-6 e TGF- $\beta$  intensificam a imunossupressão e promovem proliferação, invasividade e transição epitélio-mesenquimal. Assim, a imunotolerância fisiológica, de caráter protetor em condições normais, se transforma em um mecanismo explorado pelo CHC para escapar da resposta imune e consolidar sua evolução (TIAN *et al.*, 2022).

## **RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO**

### **Quem rastrear?**

O rastreamento do CHC deve focar em pacientes de alto risco, sobretudo cirróticos. As diretrizes recomendam rastrear todos com cirrose compensada (*Child-Pugh A/B*), independentemente da causa; já em cirrose avançada (*Child-Pugh C*), só se forem candidatos a transplante ou em casos individualizados. Pacientes com expectativa de vida <12 meses geralmente não são rastreados (SBH, 2022). A etiologia varia conforme a região: HBV é mais comum na África e Ásia, enquanto HCV predomina no Ocidente e Japão, onde o rastreamento deve continuar mesmo após resposta viral sustentada. A MASLD vem crescendo como causa, especial-

mente com obesidade e diabetes, podendo tornar-se a principal no Ocidente (FENG & ZHAO, 2024).

Em não cirróticos, o rastreamento é controverso. Para a fibrose avançada, sociedades europeias recomendam rastrear, mas não há consenso americano. No HBV sem cirrose, subgrupos selecionados justificam a vigilância. Já na MASLD não cirrótica, apesar de relatos de CHC, o risco e a relação custo-benefício são incertos, e as diretrizes não recomendam rastreamento rotineiro (SBOC, 2022).

### **Como é feito o rastreamento?**

O rastreamento do CHC é recomendado principalmente com ultrassonografia (US) semestral, por ser uma técnica barata, não invasiva, disponível e bem tolerada. No entanto, sua sensibilidade para detectar CHC em estágio inicial em pacientes com cirrose é de cerca de 45%, sendo influenciada pela experiência do operador, características do fígado e do paciente, como obesidade e MASH. Em situações em que a US é inadequada, como em pacientes obesos ou com cirrose multinodular, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) podem ser consideradas, embora não sejam recomendadas como primeira linha devido a questões de custo e consistência de imagem (COLOMBO & SIRLIN, 2025).

A associação da US à dosagem sérica de alfa-fetoproteína (AFP) aumenta a sensibilidade, especialmente para estágios iniciais. Apesar de auxiliar no diagnóstico, a AFP apresenta sensibilidade limitada, pois nem todos os tumores a secretam. Valores persistentemente altos ou em ascensão (>200–400 ng/mL) aumentam a probabilidade diagnóstica e são úteis no acompanhamento da resposta terapêutica. Modelos como o GALAD, que combinam AFP, AFP-L3, des-gama-carboxi prothrombin, idade e sexo, têm potencial para melhorar a detecção preco-

ce, mas ainda necessitam de validação em estudos maiores (COLOMBO & SIRLIN, 2025; MARRERO *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2025).

O intervalo de rastreamento recomendado é de 6 meses, baseado no tempo de duplicação tumoral e evidências de que esse intervalo aumenta a detecção precoce e melhora a sobrevida em comparação ao rastreamento anual. Intervalos mais curtos não demonstraram benefício adicional (COLOMBO & SIRLIN, 2025).

### **Diagnóstico**

O diagnóstico do CHC é baseado na combinação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem, principalmente em pacientes de alto risco, como aqueles com cirrose de qualquer etiologia, HBV crônica com fatores de risco e esteato-hepatite avançada. Em pacientes de alto risco, lesões detectadas em exames de imagem podem ser suficientes para estabelecer o diagnóstico, mesmo sem biópsia, desde que apresentem características típicas (SCHWARCZ *et al.*, 2025; ZHOU *et al.*, 2023).

As características de imagem consideradas típicas para o CHC incluem hipervascularização arterial, *washout* venoso ou tardio e a presença de cápsula fibrosa ou margens irregulares. Lesões menores que 1 cm ou que não apresentam todas as características típicas exigem acompanhamento com exames de imagem a cada 3–6 meses. A biópsia é reservada para casos em que os achados sejam atípicos ou inconclusivos e quando os resultados podem impactar a decisão terapêutica (SCHWARCZ *et al.*, 2025; ZHOU *et al.*, 2023).

Os marcadores tumorais, especialmente a AFP, podem reforçar a suspeita de CHC, principalmente quando os níveis estão persistentemente elevados ou em ascensão. No entanto, a AFP isolada não é suficiente para o diagnóstico.

Exames laboratoriais gerais, como hemograma e testes de função hepática, auxiliam na

avaliação da doença hepática de base, mas não são específicos para CHC. Achados clínicos, como hepatomegalia, massa palpável ou sinais de hipertensão portal, aumentam a suspeita.

Em resumo, o diagnóstico do CHC não se baseia em um único achado. A biópsia é necessária apenas quando os achados são atípicos ou inconclusivos, ou quando os resultados influenciam o manejo clínico do paciente. Em pacientes de baixo risco, o diagnóstico é mais difícil e geralmente requer investigação adicional, incluindo biópsia, devido à maior frequência de lesões benignas ou metastáticas (SCHWARCZ *et al.*, 2025).

## **ESTADIAMENTO**

### **Sistemas de estadiamento**

Diversos sistemas de estadiamento e escores prognósticos foram propostos para estimar o desfecho do CHC, porém, nenhum deles foi universalmente adotado. Esses modelos consideram, de maneira variável, fatores prognósticos relevantes para a sobrevida global, incluindo o tamanho e o número de nódulos tumorais, presença de hipertensão portal, a extensão da neoplasia para estruturas adjacentes, a presença de metástases, os sintomas apresentados pelo paciente e a gravidade da doença hepática de base, anteriormente avaliada pelo escore *Child-Pugh*. No entanto, na última versão do modelo BCLC (2022), o *Child-Pugh* deixou de ser o critério central para prognóstico em pacientes com função hepática compensada. Nos casos de descompensação hepática, caracterizados por icterícia, ascite ou encefalopatia, o *Child-Pugh* continua relevante, pois indica função hepática claramente comprometida. Para pacientes com função hepática preservada, o modelo atual incorpora parâmetros mais detalhados, como o escore ALBI (albumina-bilirrubina) e a concentração de AFP, oferecendo uma

estratificação prognóstica mais precisa independentemente da carga tumoral (CURLEY *et al.*, 2025; REIG *et al.*, 2022).

Para o estadiamento do CHC, utiliza-se preferencialmente o método proposto pelo BCLC por integrar três dimensões essenciais: extensão tumoral, função hepática, pressão portal e estado geral do paciente (*performance status*). Essa abordagem permite estratificação prognóstica confiável e orienta a escolha terapêutica, incluindo ressecção, transplante, TACE, terapia sistêmica ou cuidados paliativos. Diferente de sistemas apenas anatômicos, como o TNM, o BCLC combina informações sobre tumor, fígado e condição clínica, tornando-se uma ferramenta prática para prognóstico e decisão clínica (CURLEY *et al.*, 2025; REIG *et al.*, 2022).

### Exames para estadiamento

O estadiamento do CHC requer avaliação integrada com exames laboratoriais, de imagem e análise clínica. O hemograma pode revelar anemia e plaquetopenia, enquanto albumina, bilirrubina, transaminases, fosfatase alcalina e INR permitem avaliar a função hepática e calcular o *Child-Pugh*, essenciais para o prognóstico e definição terapêutica. Alterações comuns incluem bilirrubina elevada, albumina baixa e INR prolongado, refletindo disfunção hepática. A função renal (creatinina/ureia) é importante para transplante ou procedimentos invasivos. A AFP auxilia no acompanhamento, mas não substitui imagem, e sorologias para HBV e HCV identificam a etiologia e orientam o manejo (CURLEY *et al.*, 2025; ZHOU *et al.*, 2023; SBH, 2022).

Na avaliação tumoral, TC e RM com contraste são os métodos mais precisos para medir tamanho e número de nódulos, extensão local, invasão vascular e metástases. A US é útil para triagem e seguimento de risco. Exames como TC de tórax, EDA e cintilografia óssea não são

de rotina, sendo reservados para suspeita de metástases ou complicações, como varizes ou dor óssea (SCHWARCZ *et al.*, 2025).

Diferentemente de outras neoplasias, a confirmação histológica não é necessária em cirróticos com critérios radiológicos típicos: nódulo >1 cm com realce arterial precoce e *washout* venoso/tardio em TC ou RM. O crescimento rápido também aumenta a suspeita. Esses critérios estão sistematizados no LI-RADS, que classifica achados de LR-1 (benigno) a LR-5 (diagnóstico quase conclusivo). Já em pacientes não cirróticos ou com exames inconclusivos, a biópsia ou citologia do tumor é indicada (SCHWARCZ *et al.*, 2025; ZHOU *et al.*, 2023).

### TRATAMENTO

O tratamento do CHC evoluiu significativamente nos últimos anos, passando de opções limitadas e tradicionais, como ressecção hepática, transplante hepático e terapias ablativas, a um amplo arsenal terapêutico, que atualmente inclui opções como terapias alvo-moleculares, imunoterapia e outras possibilidades em investigação (SBH, 2023; SBOC, 2022).

Terapias tradicionais são aquelas que incluem modalidades com intenção curativa e tratamentos locorregionais. A ressecção hepática, indicada em pacientes com função hepática preservada (avaliada por escores como *Child-Pugh*) e sem hipertensão portal, alcança taxas de sobrevida em 5 anos variando de 50% a 70% e está indicada principalmente em tumores únicos (solitários) (MARRERO *et al.*, 2018; SBH, 2023). O transplante hepático, por sua vez, deve ser visto como uma opção terapêutica fundamental para pacientes que apresentam condições hepáticas subjacentes (cirrose avançada ou disfunção hepática significativa, entre outras) as quais inviabilizam a ressecção, especialmente em indivíduos que se enquadram nos critérios

de Milão, uma vez que trata o tumor e corrige a doença de base, o que o torna uma estratégia curativa abrangente (ZHOU *et al.*, 2023; SBOC, 2022).

As terapias ablativas, compreendidas como aquelas que se utilizam de radiofrequência e micro-ondas, são eficazes em lesões menores de 3 cm e constituem opção terapêutica em pacientes não candidatos à cirurgia, alcançando taxas de controle local superiores a 80% (SBH, 2023; SCHWARCZ *et al.*, 2025). Outro grupo de modalidades locorregionais é constituído pela quimioembolização transarterial (TACE) e pela radioembolização transarterial (TARE). A TACE consiste na injeção de agentes quimioterápicos diretamente na artéria hepática, a qual nutre o tumor, seguida de embolização seletiva para induzir isquemia, sendo essa técnica o tratamento padrão para pacientes com doença intermediária e função hepática preservada (MARRERO *et al.*, 2018; REIG *et al.*, 2022). Já a TARE utiliza microesferas radioativas de ítrio-90 que se acumulam nos vasos tumorais, promovendo necrose localizada pelo processo de radiação, tendo como vantagem o fato de ser uma possibilidade terapêutica em pacientes com invasão de veia porta, nos quais a TACE é contraindicada (ZHOU *et al.*, 2023).

Embora essas terapias tradicionais ainda sejam amplamente utilizadas na prática médica, o panorama do tratamento do CHC passou por diversos avanços terapêuticos nos últimos 15 anos. As primeiras opções sistêmicas efetivas foram os inibidores de tirosina-quinase (TKIs), que atuam no bloqueio de receptores envolvidos na proliferação celular e angiogênese (como VEGFR, FGFR e PDGFR). O sorafenibe foi o primeiro fármaco a demonstrar efeito benéfico na sobrevida global, no ano de 2007, tornando-se padrão de tratamento em doenças avançadas por mais de uma década. Em 2018, o lenva-

tinibe foi avaliado pelo estudo REFLECT, mostrando eficácia não inferior ao sorafenibe como primeira linha de tratamento. Subsequentemente, outros TKIs foram aprovados, como o regorafenibe (utilizado em pacientes previamente tratados), o cabozantinibe e ramucirumabe (para indivíduos com níveis de alfa-fetoproteína maior que 400 ng/mL), consolidando essa classe farmacológica como a base das terapias alvo-moleculares no CHC (SBH, 2023; REIG *et al.*, 2022; SBOC, 2022).

Mais recentemente, a imunoterapia com inibidores de *checkpoint* revolucionou o tratamento do CHC. Esses medicamentos atuam desbloqueando o sistema imunológico do paciente, para que ele reconheça e ataque as células tumorais, por meio de anticorpos monoclonais que bloqueiam os "*checkpoints*" (como as moléculas PD-1 ou CTLA-4) restaurando a capacidade de atuação dos linfócitos T. Ensaios clínicos demonstram superioridade da combinação atezolizumabe (anti-PD-L1) + bevacizumabe (anti-VEGF) em relação aos inibidores de tirosina-quinase, o que estabelece a imunoterapia como padrão de primeira linha para doenças avançadas. De forma semelhante, regimes compostos por associação entre outros anticorpos monoclonais, como o regime STRIDE, mostraram-se benéficos em termos de sobrevida global (ZHOU *et al.*, 2023; SBOC, 2022).

Ensaios clínicos recentes têm investigado combinações terapêuticas no tratamento do CHC, visando potencializar a resposta antitumoral. O estudo LEAP-002 avaliou a associação de um inibidor da tirosina quinase com um anticorpo monoclonal (lenvatinibe e pembrolizumabe) em primeira linha, embora com resultados ainda inconclusivos. Outras estratégias em desenvolvimento incluem a dupla imunoterapia (como nivolumabe e ipilimumabe), agentes contra novos alvos moleculares (FGFR4, MET, Wnt/ $\beta$ -catenina) e terapias inovadoras,

como vacinas oncológicas, células CAR-T e a combinação de imunoterapia com tratamentos loco-regionais. Tais abordagens refletem a tendência atual de personalização do tratamento, ampliando as perspectivas de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com CHC (AMIN *et al.*, 2025; FENG & ZHAO, 2024).

Depreende-se, portanto, que o panorama do tratamento do CHC está em constante evolução, de modo que novos medicamentos de diversas classes farmacológicas estão constantemente surgindo no mercado. Entretanto, é fundamental destacar a importância de individualizar o tratamento caso a caso, considerando variáveis como a característica do tumor, a função hepática residual e o estado clínico do paciente. Para tanto, o equilíbrio entre eficácia terapêutica, tolerabilidade e qualidade de vida devem ser amplamente considerados para a escolha da melhor estratégia terapêutica possível (SBH, 2023; SBOC, 2022, SCHWARCZ *et al.*, 2025).

## CONCLUSÃO

O CHC permanece como uma das neoplasias mais desafiadoras da atualidade, tanto pelo impacto epidemiológico quanto pela complexidade de sua fisiopatologia e manejo. Trata-se do tumor hepático primário mais frequente, responsável por cerca de 75–90% dos casos, cuja mortalidade é elevada e frequentemente associada ao diagnóstico em fases avançadas (YANG *et al.*, 2019).

A cirrose, presente em mais de 80% dos pacientes, é o eixo central da carcinogênese, resultando de condições como hepatites virais, álcool, aflatoxinas, MASH e doenças hereditárias. Obesidade, diabetes e tabagismo atuam como

cofatores importantes. A heterogeneidade epidemiológica reforça a necessidade de estratégias preventivas adaptadas a cada realidade.

Na prevenção, a vacinação universal contra o HBV se consolidou como a medida mais efetiva já implementada, reduzindo de forma significativa a incidência do CHC em populações vacinadas (CHANG *et al.*, 1997). O tratamento precoce do HCV com antivirais de ação direta também reduziu o risco de progressão para câncer (CARRET *et al.*, 2019). Além disso, intervenções de estilo de vida e fármacos como metformina e estatinas têm mostrado potencial efeito protetor (LI *et al.*, 2022; KIM *et al.*, 2021).

O diagnóstico precoce ainda é um desafio: a vigilância com ultrassonografia, associada à alfafetoproteína, é recomendada, mas apresenta limitações (MARRERO *et al.*, 2018). Novos biomarcadores e métodos de imagem avançados estão em estudo para melhorar a detecção. No tratamento, ressecção, transplante e terapias loco-regionais seguem como pilares, enquanto terapias sistêmicas e imunoterapias expandem as possibilidades, embora a resistência tumoral continue sendo um obstáculo (REIG *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2023).

Perspectivas futuras incluem maior integração entre pesquisa básica e clínica, com avanços no entendimento do microambiente tumoral e no desenvolvimento de biomarcadores moleculares, que podem permitir abordagens mais personalizadas e eficazes (SZILVEZTER *et al.*, 2024; CHEN *et al.*, 2025).

Portanto, o CHC configura-se como um problema de saúde pública de alta relevância, com impacto crescente também no Brasil. A combinação de estratégias populacionais, como vacinação e rastreamento, com terapias individualizadas será essencial para reduzir sua mortalidade nos próximos anos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIN, N. *et al.* Hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. *Diseases*, v. 13, p. 207, 2025. doi: 10.3390/diseases13070207.
- ASAFO-AGYEI, K.O. & SAMANT, H. Hepatocellular carcinoma. *StatPearls*, 12 jun. 2023.
- CARRAT, F. *et al.* Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*, v. 393, p. 1453, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.
- CHEN, T.H., *et al.* Mitochondrial alterations and signatures in hepatocellular carcinoma. *Cancer Metastasis Review*, v. 44, 2025. doi: 10.1007/s10555-025-10251-9.
- COLOMBO, M.G. & SIRLIN, C.B. Surveillance for hepatocellular carcinoma in adults. *UpToDate*, 19 jun. 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/surveillance-for-hepatocellular-carcinoma-in-adults>. Acesso em: 5 out. 2025.
- CURLEY, S.A. *et al.* Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma. *UpToDate*, 1 aug. 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognostic-factors-in-hepatocellular-carcinoma>. Acesso em: 5 out. 2025.
- D'SOUZA, S. *et al.* Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, v. 26, p. 5759, 2020. doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5759.
- FENG, F. & ZHAO, Y. Hepatocellular carcinoma: prevention, diagnosis, and treatment. *Medical Principles and Practice*, v. 33, p. 414, 2024. doi: 10.1159/000539349.
- KENNEDY, O.J. *et al.* Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose–response meta-analysis. *BMJ Open*, v. 7, e013739, 2017. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013739.
- KIM, G. *et al.* Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide population-based study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 39, p. 3303, 2021.
- LE, D.C. *et al.* Survival outcome and prognostic factors among patients with hepatocellular carcinoma: a hospital-based study. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, v. 17, 2023. doi: 10.1177/11795549231178171.
- LI, Q. *et al.* Impact of metformin use on risk and mortality of hepatocellular carcinoma in diabetes mellitus. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, v. 46, p. 101781, 2022. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101781.
- MARRERO, J.A. *et al.* Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, v. 68, p. 723, 2018. doi: 10.1002/hep.29913.
- ORCI, L.A. *et al.* Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, p. 283, 2022. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.002.
- PAPATHEODORIDIS, G.V. *et al.* Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, v. 73, p. 1037, 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.011.
- PATHOMJARUWAT, T. *et al.* Symptoms and symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma and commonly used instruments: an integrated review. *International Journal of Nursing Sciences*, v. 11, p. 66, 2023. doi: 10.1016/j.ijnss.2023.09.009.
- REIG, M. *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, v. 76, p. 681, 2022. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- SAHU, S.K. *et al.* Rupture of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, v. 9, p. 245, 2019. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.002.
- SCHWARTZ, J.M. & CARITHERS, R.L. Epidemiology and risk factors for hepatocellular carcinoma. *UpToDate*, 27 jun. 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-hepatocellular-carcinoma>. Acesso em: 5 out. 2025.
- SCHWARTZ, J.M. *et al.* Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *UpToDate*, 20 may 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma>. Acesso em: 5 out. 2025.
- SHU, W. *et al.* Dietary patterns and hepatocellular carcinoma risk: a systematic review and meta-analysis of cohort and case–control studies. *Nutrition & Metabolism*, v. 21, p. 47, 2024. doi: 10.1186/s12986-024-00822-y.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA - SBH. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hepatologia sobre diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular. São Paulo: SBH, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA - SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos: Carcinoma hepatocelular. São Paulo: SBOC, 2022.

SZILVESZTER, R.M. *et al.* Molecular mechanisms in tumorigenesis of hepatocellular carcinoma and in target treatments: an overview. *Biomolecules*, v. 14, p. 656, 2024. doi: 10.3390/biom14060656.

TIAN, Z. *et al.* Molecular pathogenesis: Connections between viral hepatitis-induced and non-alcoholic steatohepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.984728.

WANG, C.H. *et al.* Hormone replacement therapy is associated with reduced hepatocellular carcinoma risk and improved survival in postmenopausal women with hepatitis B: a nationwide long-term population-based cohort study. *PLoS One*, v. 17, e0271790, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0271790.

YANG, J.D. *et al.* A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 16, p. 589, 2019. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y.

YUAN, X. *et al.* Emerging perspectives of bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 943866, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.943866.

ZHANG, Y. *et al.* Estrogen receptor alpha 36 inhibits hepatocellular carcinoma progression via AKT/Foxo3a signaling pathway. *Journal of Hepatology*, v. 75, p. 567, 2021.

ZHOU, J. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition). *Liver Cancer*, v. 12, p. 405, 2023. doi: 10.1159/000530495

ZELBER-SAGI, S. *et al.* Lifestyle and hepatocellular carcinoma: what is the evidence and prevention recommendations. *Cancers*, v. 14, p. 103, 2021. doi: 10.3390/cancers14010103.