Carcinoma hepatocelular: compreensão do desenvolvimento da doença, perspectivas diagnósticas e estratégias de tratamento

Hepatocellular Carcinoma: Understanding Disease Development, Diagnostic Perspectives, and Management Strategies

Sadia Zahid[1], Sidra Saeed[2]

[1] Departamento de Biotecnologia, Faculdade de Ciências da Vida, University of Okara, Okara, Paquistão · ROR: https://ror.org/02fmg6q11 · autora correspondente: sadiazahid@uo.edu.pk

[2] Departamento de Zoologia, Faculdade de Ciências da Vida, University of Okara, Okara, Paquistão · ROR: https://ror.org/02fmg6q11 · ORCID: https://orcid.org/0009-0009-7935-0452

ESTE CAPÍTULO		PROGRAMA E CICLO	
DOI	https://doi.org/10.56365/kdap9552	Área editorial	6 · Ciências biológicas, ambientais, agrárias e da terra
Recebido em	26/10/2026	Ciclo editorial	2026.2
Aceito em	17/11/2026	Extensão	22 páginas
Publicado online	17/11/2026	Consolidação	Janeiro-fevereiro de 2027
Versão	v1	e-book consolidado	Ciências biológicas, ambientais, agrárias e da terra, v. 1 · https://doi.org/10.56365/32gm7427
Idiomas	English - Português	ISBN da obra	-
Licença	CC BY 4.0	Avaliação	Por pares · 08/11/2026

Bloco preenchido pela equipe editorial. Não escreva nesta área. A área pode ser remanejada quando houver maior aderência a outro volume.

COMO CITAR

AGORA	Zahid, S., & Saeed, S. (2026). Carcinoma hepatocelular: compreensão do desenvolvimento da doença, perspectivas diagnósticas e estratégias de tratamento. In Scientia International Open Books: Ciências biológicas, ambientais, agrárias e da terra, ciclo editorial 2026.2. Scientia International Press. https://doi.org/10.56365/kdap9552
DEPOIS	*Ao fim do ciclo o capítulo é reunido em um e-book consolidado e a referência passa a trazer o título definitivo da obra, a organização, o ISBN e o intervalo de páginas. O DOI do capítulo e a data desta publicação não mudam.*

Resumo

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário de fígado mais comum e uma das principais causas de mortalidade por câncer no mundo. Seu desenvolvimento está associado às infecções crônicas pelos vírus das hepatites B e C, ao consumo de álcool, à doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, ao diabetes e a outros fatores ambientais e metabólicos. Este capítulo apresenta uma visão geral da epidemiologia, dos fatores de risco, da patogênese molecular, do diagnóstico, do estadiamento, do tratamento, da vigilância e das perspectivas futuras do CHC. O CHC envolve modificações genéticas e epigenéticas, inflamação crônica, estresse oxidativo, fibrose e cirrose. A desregulação de importantes vias de sinalização, como MAPK/ERK, Wnt/β-catenina, PI3K/AKT/mTOR, Hippo-YAP/TAZ e p53, favorece o desenvolvimento e a progressão tumoral e a resistência terapêutica, e o microambiente tumoral

contribui ainda para a evasão imune e a recidiva. O diagnóstico precoce continua difícil, porque os sintomas iniciais costumam ser ausentes ou inespecíficos. As abordagens diagnósticas incluem a dosagem sérica de alfafetoproteína, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada com contraste, a ressonância magnética e, quando indicado, o exame histopatológico. A classificação Barcelona Clinic Liver Cancer orienta as decisões terapêuticas ao integrar as características do tumor, a função hepática e o estado funcional do paciente. As opções de tratamento incluem ressecção cirúrgica, transplante hepático, terapias locorregionais, agentes-alvo e inibidores de checkpoints imunológicos. A vigilância regular por ultrassonografia, com ou sem alfafetoproteína, favorece a detecção precoce e o acompanhamento após o tratamento. Apesar de avanços significativos, o diagnóstico tardio, a heterogeneidade tumoral, a recidiva e a desigualdade no acesso aos serviços de saúde continuam sendo grandes desafios. Pesquisas futuras devem priorizar a caracterização molecular, a medicina personalizada, novos biomarcadores, o aprimoramento da vigilância e o cuidado multidisciplinar, a fim de melhorar os desfechos clínicos e reduzir a morbidade e a mortalidade associadas ao CHC.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, fibrose, cirrose.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer and a leading cause of cancer-related mortality worldwide. Its development is associated with chronic hepatitis B and C infections, alcohol consumption, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, diabetes and other environmental and metabolic factors. This chapter offers an overview of HCC epidemiology, risk factors, molecular pathogenesis, diagnosis, staging, management, surveillance and future perspectives. HCC involves genetic and epigenetic modifications, chronic inflammation, oxidative stress, fibrosis and cirrhosis. Dysregulation of major signalling pathways, including MAPK/ERK, Wnt/β-catenin, PI3K/AKT/mTOR, Hippo-YAP/TAZ and p53, enhances tumour development, progression and therapeutic resistance, and the tumour microenvironment further contributes to immune evasion and recurrence. Early diagnosis remains challenging because initial symptoms are often absent or nonspecific. Diagnostic approaches include serum alpha-fetoprotein measurement, ultrasonography, contrast-enhanced computed tomography, magnetic resonance imaging and, when indicated, histopathological examination. The Barcelona Clinic Liver Cancer classification guides treatment decisions by integrating tumour characteristics, liver function and patient performance status. Treatment options comprise surgical resection, liver transplantation, locoregional therapies, targeted agents and immune checkpoint inhibitors. Regular surveillance with ultrasonography, with or without alpha-fetoprotein, supports early detection and post-treatment monitoring. Despite significant advances, late diagnosis, tumour heterogeneity, recurrence and unequal access to healthcare remain major challenges. Future research should emphasize molecular profiling, personalized medicine, novel biomarkers, improved surveillance and multidisciplinary care to improve clinical outcomes and reduce HCC-related morbidity and mortality.

Keywords: hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus, hepatitis C virus, fibrosis, cirrhosis.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário de fígado mais comum e um importante problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde estima que aproximadamente 239 mil pessoas morreram de cirrose e carcinoma hepatocelular causados pela infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), que 47 milhões de pessoas no mundo vivem com infecção crônica pelo HCV e que ocorrem 0,9 milhão de novas infecções por ano (World Health Organization, 2026b). Pessoas com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) ou pelo HCV, consumo excessivo de álcool ou doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) têm maior probabilidade de desenvolver a doença. A lesão hepática prolongada, a inflamação crônica, a fibrose progressiva e, por fim, a cirrose contribuem para o seu desenvolvimento.

A detecção precoce do CHC continua difícil, porque os sinais e sintomas podem ser inespecíficos ou ausentes. Pessoas de alto risco devem realizar ultrassonografia e dosagem sérica de alfafetoproteína a cada seis meses. Métodos de imagem avançados, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), mostram os padrões característicos de fluxo sanguíneo do tumor, e uma biópsia pode ser necessária quando o diagnóstico permanece incerto. Sistemas de estadiamento como a classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) orientam as decisões clínicas. O tratamento depende da função hepática, do tamanho do tumor e do estado geral de saúde do paciente: a quimioembolização transarterial é frequentemente a opção preferida para tumores em estágio intermediário, os agentes sistêmicos são a principal escolha na doença avançada e os cuidados paliativos continuam essenciais à medida que a doença progride (Fite & Makary, 2024).

Este capítulo é uma revisão narrativa da literatura atual sobre o CHC, abrangendo sua epidemiologia, fatores de risco, patogênese molecular, diagnóstico, estadiamento, tratamento e vigilância. A literatura relevante foi identificada em bases de dados científicas, como PubMed, Scopus e Google Scholar, além de diretrizes e recomendações de prática clínica consolidadas da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), da European Association for the Study of the Liver (EASL) e do grupo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). A revisão abrange principalmente a literatura publicada entre 2015 e 2026, com a inclusão de estudos clássicos anteriores quando relevantes para oferecer contexto histórico e científico.

Epidemiologia e fatores de risco

Epidemiologia do carcinoma hepatocelular

O CHC é o quinto câncer mais diagnosticado no mundo e a segunda principal causa de morte por câncer. Cerca de 72% de todos os casos ocorrem na Ásia, onde as taxas de incidência são particularmente altas na China, no Vietnã, no Laos, no Camboja, na Mongólia e na Tailândia. Embora o HBV continue a ser a principal causa em muitos países em desenvolvimento, o consumo crônico de álcool, a infecção pelo HCV e a incidência crescente da síndrome metabólica contribuem cada vez mais para o CHC em países de alta renda (Singh et al., 2025).

Carga global e mortalidade

Segundo estimativas da OMS para 2024, 240 milhões de pessoas viviam com infecção crônica pelo HBV e cerca de 0,9 milhão de novas infecções ocorrem a cada ano. A OMS informa também que 1,1 milhão de mortes foram causadas por cirrose e carcinoma hepatocelular relacionados ao HBV (World Health Organization, 2026a). O uso amplo de antivirais de ação direta (AAD) reduziu muito as doenças relacionadas ao HCV, e programas nacionais de vacinação, como a iniciativa de imunização contra o HBV de Taiwan, contribuíram significativamente para a redução da mortalidade por CHC. Na América do Norte, na Europa e na Austrália, etiologias não virais, como a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) e a doença hepática relacionada ao álcool (DHA), respondem hoje pela maioria dos casos (Singh et al., 2025).

Tanto em regiões desenvolvidas quanto em desenvolvimento, a DHGNA tornou-se uma causa importante de CHC. Ela correspondia a 0% a 3% dos casos na década de 1990 e passou a representar entre 12% e 29% na Europa e na América do Norte durante a década de 2010. No Japão, a proporção de CHC não viral subiu de 10% para 32,5% (Cho et al., 2011; Dyson et al., 2014; Myers et al., 2021; Pais et al., 2017; Tateishi et al., 2019). Outros países asiáticos passam por mudanças semelhantes, e a DHGNA está substituindo rapidamente a hepatite viral como principal causa de doença hepática (Yip et al., 2022). Entre 2016 e 2030, projeta-se que o número de pessoas com CHC na China aumente 86% e o número de novos casos, 82%. Na Índia, a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) substituiu o HBV como principal causa de CHC (Estes et al., 2020; Prabhakar et al., 2023). Um estudo multicêntrico com 354 pacientes com CHC relacionado à MASLD, tratados entre 2007 e 2018, comparou pacientes com e sem cirrose e constatou que cerca de 60% deles tinham cirrose e 35% não tinham (Vitellius et al., 2024). O consumo de álcool e a infecção pelas hepatites B ou C foram as causas seguintes mais

comuns. Na América do Sul, a proporção de CHC associada à DHGNA passou de 9% para 37% em dez anos (Farah et al., 2023).

Fatores de risco

Uma revisão sistemática de 12 estudos mostrou que idade avançada, sexo masculino, hipertensão e diabetes estão significativamente associados a maior risco de CHC na DHGNA. Pacientes com DHGNA e diabetes têm probabilidade quase 2,27 vezes maior de desenvolver CHC, ao passo que o tabagismo ativo e a dislipidemia não foram estatisticamente significativos. Esses achados ressaltam a necessidade de educação em saúde e de serviços preventivos direcionados a pessoas idosas, homens e pacientes com DHGNA que tenham diabetes ou hipertensão (Yin et al., 2024).

As células tumorais alteram constantemente seus perfis genotípicos e epigenéticos, o que gera alterações fenotípicas que permitem a adaptação ao estresse ambiental e aos desafios terapêuticos. Essas mudanças podem ocorrer em diferentes nódulos tumorais ou mesmo dentro da mesma lesão, resultando em considerável heterogeneidade intratumoral. O CHC raramente apresenta mutações em genes clinicamente acionáveis; em vez disso, frequentemente apresenta mutações em supressores tumorais que não podem ser alvos diretos, como TP53 ou ARID1/2, alterações em TERT/TERC e em componentes do eixo JAK-STAT, como JAK1, IL6R e IL6ST. Outras vias desreguladas envolvidas na hepatocarcinogênese incluem PI3K/AKT/mTOR, MYC, reguladores do estresse oxidativo (KEAP1, NFE2L2), a quinase RAS/RAF/MAPK e a sinalização MET (Yin et al., 2024).

Patogênese do carcinoma hepatocelular

Mecanismos moleculares e genéticos

Com o desenvolvimento das tecnologias moleculares, os pesquisadores identificaram diversas vias de sinalização e alterações genéticas e epigenéticas que se expressam de forma anormal durante o surgimento e a disseminação do CHC. A tumorigênese resulta da ativação anormal ou da desregulação de vias de transdução de sinais no fígado, o que afeta a proliferação, a sobrevivência, a diferenciação e a apoptose das células parenquimatosas hepáticas. A investigação da complexa rede de vias no CHC é, portanto, necessária para identificar marcadores moleculares mais eficazes, capazes de atingir o tumor como um todo (Safri et al., 2024).

No CHC humano, a cascata de sinalização MAPK/ERK é frequentemente ativada, sobretudo por fatores de crescimento como o EGF e o TGF-β, e não apenas por mutações em RAS e RAF. Essa ativação também pode resultar da supressão de reguladores negativos ou do reforço de moduladores positivos. O fator de crescimento de hepatócitos

(HGF), liberado pelas células estreladas hepáticas, ativa a via MAPK/ERK por meio de seu receptor, o HGFR. Além disso, alguns RNAs não codificantes, como os miR-4510 e miR-30a (regulados negativamente) e os miR-330-5p e miR-487 (regulados positivamente), bem como RNAs longos não codificantes específicos, contribuem para a regulação e a promoção da tumorigênese por meio dessa via (Borlak et al., 2005).

A sinalização Wnt/β-catenina desregulada tem papel crucial no desenvolvimento do CHC, com mutações de ganho de função em *CTNNB1* e de perda de função em *AXIN1* encontradas em aproximadamente 35% dos casos. Essas mutações podem estabilizar a β-catenina, levando à sua translocação nuclear e a perfis de expressão gênica que variam conforme o tipo de vírus (HCV ou HBV). Além das mutações genéticas, fatores epigenéticos, como a metilação do DNA e as modificações de histonas, também contribuem para a ativação aberrante da via Wnt/β-catenina. Níveis elevados de ligantes Wnt nas células de câncer hepático favorecem a infiltração de células imunes, enquanto a redução dos inibidores de Wnt facilita ainda mais essa sinalização. Entretanto, a ativação da Wnt/β-catenina isoladamente pode não ser suficiente para a progressão do CHC, que provavelmente exige sinais adicionais de parceiros oncogênicos como c-Met e K-RasV12 (Audard et al., 2007; Cieply et al., 2009; Song et al., 2018).

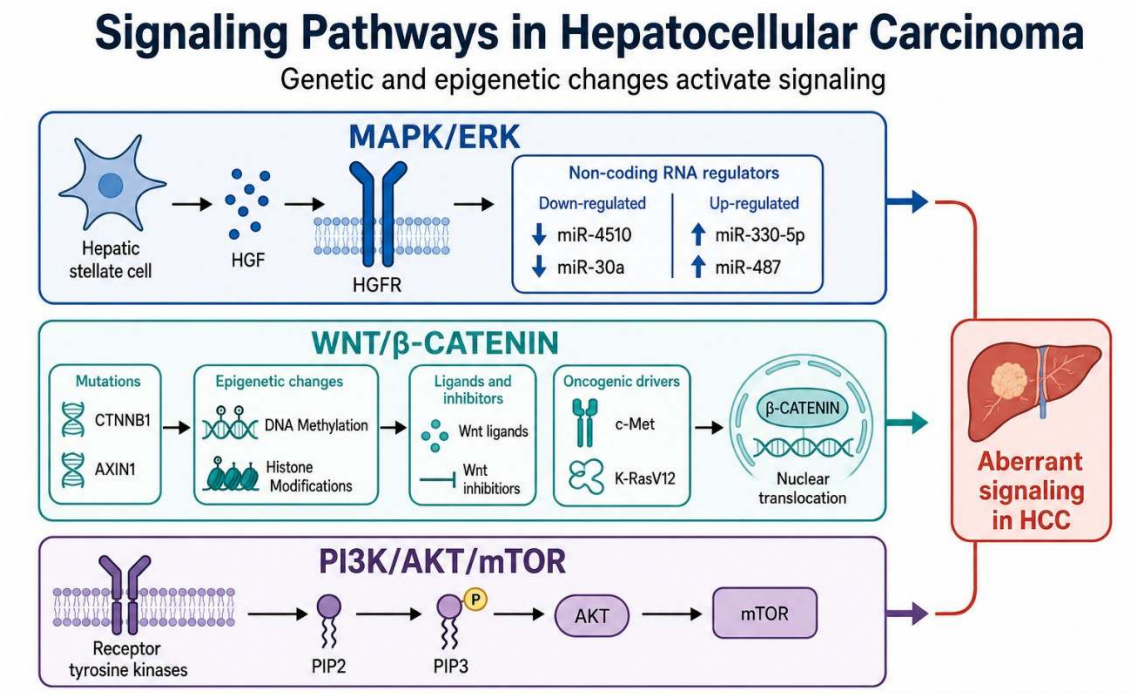
A via Wnt/β-catenina também influencia o microambiente tumoral, e a autofagia desempenha papel crítico tanto na função hepática quanto na doença. Achados recentes indicam que a autofagia pode inibir a proliferação de células HepG2 ao interferir na sinalização GPC3/Wnt/β-catenina. Por outro lado, ela também promove metástase e glicólise em células de CHC ao ativar essa via e aumentar a expressão de MCT1, que facilita o transporte de ácido lático. Apesar da forte associação entre a ativação da Wnt/β-catenina e o CHC, seus efeitos dependem de alterações genéticas e de sinais oncogênicos adicionais, o que sugere que outras alterações ou vias podem afetar o desenvolvimento tumoral e a resistência ao tratamento (Srivastava et al., 2026).

A via de sinalização PI3K/AKT/mTOR tem papel crucial no desenvolvimento do CHC ao regular processos celulares fundamentais, como proliferação, apoptose e metabolismo. Ela é frequentemente ativada por receptores tirosina-quinase, que levam à conversão de PIP2 em PIP3, o qual recruta e ativa a AKT. Até 50% dos casos de CHC apresentam desregulação dessa via, associada a comportamento tumoral agressivo e mau prognóstico. Apesar de sua importância terapêutica e dos estudos em andamento com inibidores multiquinase e inibidores diretos de PI3K/AKT/mTOR, a inibição isolada de mTOR mostrou benefício clínico limitado, em razão da interação entre vias e da resistência adaptativa. São necessárias novas pesquisas para identificar os pacientes que podem se beneficiar de terapias-alvo e para explorar tratamentos combinados (Srivastava et al., 2026).

A via de sinalização Hippo regula o crescimento celular e está implicada em doenças como o CHC. Seus principais componentes incluem MST1/2, LATS1/2, YAP e TAZ. O YAP, um coativador transcricional crucial, encontra-se frequentemente superexpresso no CHC em razão de mutações ou alterações na via, o que favorece a sobrevivência e a proliferação das células cancerígenas (Valero et al., 2015). A ativação do YAP ocorre precocemente no desenvolvimento do CHC e é observada em 54% a mais de 70% dos tumores, embora mutações na via Hippo sejam raras. Os mecanismos reguladores que sustentam a sinalização do YAP incluem a mecanotransdução e a sinalização por GPCR (Xu et al., 2009). O TAZ, assim como o YAP, favorece a progressão do câncer ao regular genes relacionados ao crescimento. Estudos pré-clínicos sugerem que a via Hippo-YAP/TAZ pode ser um alvo terapêutico no CHC, e terapias que modulam sua atividade estão em avaliação (Bala et al., 2025).

O supressor tumoral p53, juntamente com p63 e p73, é crucial para a estabilidade genômica e a regulação do ciclo celular, particularmente no CHC. Alterações na via do p53, como mutações em *TP53* ou o aumento de inibidores como o MDM2, são frequentes no CHC e afetam a resposta ao dano no DNA e a quimiossensibilidade. Mutações comuns em *TP53* ocorrem em códons específicos e levam à perda ou ao ganho de função, com implicações terapêuticas (Anzola et al., 2004; Kunst et al., 2016). Tratamentos direcionados, como a TACE combinada com p53 adenoviral recombinante, e pequenas moléculas (por exemplo, Nutlins, RITA, MIRA-1, PRIMA-1 e RETRA) buscam reativar o p53 ou neutralizar seus mutantes. A expressão de diferentes isoformas do p53 dificulta o tratamento, pois elas podem passar de um papel supressor tumoral a um papel oncogênico. Compreender esses mecanismos pode apoiar novas estratégias terapêuticas para o CHC e outros cânceres relacionados (Shi et al., 2008). As principais vias de sinalização envolvidas no CHC são apresentadas na Figura 1.

Figura 1
Principais vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento e na progressão do carcinoma hepatocelular (CHC)



A figura mostra três vias centrais na hepatocarcinogênese. MAPK/ERK: o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), liberado pelas células estreladas hepáticas, liga-se ao seu receptor (HGFR) e inicia a sinalização a jusante; a via também é influenciada por RNAs não codificantes desregulados (redução de miR-4510 e miR-30a e aumento de miR-330-5p e miR-487). Wnt/β-catenina: a via é afetada por mutações em *CTNNB1* e *AXIN1*, por modificações epigenéticas como a metilação do DNA e as modificações de histonas e por alterações em ligantes e inibidores de Wnt e em promotores oncogênicos, como c-Met e K-RasV12; essas alterações estabilizam a β-catenina e favorecem sua translocação para o núcleo, onde ela regula genes envolvidos na proliferação celular e no desenvolvimento tumoral. PI3K/AKT/mTOR: a ativação por receptores tirosina-quinase converte o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) em fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), seguida da ativação da AKT e da sinalização a jusante por mTOR. A ativação aberrante e a interação dessas vias contribuem para o início, a progressão, a sobrevivência e o crescimento do CHC. Fonte: elaborada pelas autoras (2026).

O papel da inflamação persistente

A inflamação hepática crônica cria um ciclo patológico autossustentável que agrava a lesão do fígado e favorece a formação de tumores. O processo começa quando a exposição contínua a padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e a padrões moleculares associados a danos (DAMPs) ativa receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) nas células hepáticas. O HMGB1 é um DAMP essencial que aumenta a capacidade das células de CHC de invadir outros tecidos e gerar metástases. Os tratamentos antineoplásicos podem intensificar os sinais inflamatórios ao induzir morte celular imunogênica. Citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigênio (ERO) e estresse oxidativo atuam em conjunto para acelerar a renovação dos hepatócitos, desestabilizar o genoma e modificar a proteção imune. Nas doenças hepáticas crônicas, defesas antioxidantes enfraquecidas favorecem a migração de hepatócitos, a fibrose e a atividade metastática. Na infecção pelo HBV, pelo HCV ou pelo HDV, a disfunção mitocondrial, a ativação de vias de estresse do retículo

endoplasmático e as falhas na geração e na eliminação de ERO agravam o estresse oxidativo. Além disso, a desregulação metabólica pode favorecer a hepatocarcinogênese por meio de mecanismos mediados pela inflamação (Galasso et al., 2024).

Progressão da fibrose e da cirrose

A inflamação lobular e portal crônica destrói hepatócitos e parênquima e lesa gravemente a microvasculatura hepática, obstruindo pequenos ramos portais, hepáticos e arteriais. Essa lesão isquêmica provoca reações ductulares, o colapso das placas hepatocelulares e alterações estruturais graduais. Episódios repetidos de lesão e de disfunção vascular, que podem persistir por anos, produzem alterações irreversíveis no parênquima. À medida que a fibrose regride, enzimas como as metaloproteinases de matriz (MMPs) degradam componentes da matriz extracelular, enquanto os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) bloqueiam a atividade das MMPs. Cerca de nove tipos de MMPs participam da degradação da matriz, entre eles as colagenases (que degradam o colágeno tipos I e III), as gelatinases ou colagenases tipo IV e as estromelisinas (que degradam laminina, gelatina e colágeno tipo IV). As células estreladas hepáticas e as células de Kupffer liberam TIMPs, que se ligam de forma irreversível às MMPs e mantêm sob controle a renovação da matriz (Lee, 2023).

O sequenciamento de nova geração revelou numerosos genes potencialmente promotores do CHC, e a hepatite viral (HBV/HCV) continua responsável por quase 70% dos casos. Embora os análogos de nucleosídeos e nucleotídeos e os antivirais de ação direta reduzam a replicação viral, o CHC ainda pode surgir. Fatores genéticos e epigenéticos, incluindo os microRNAs, contribuem para a transição da cirrose para o CHC. Apesar dos avanços substanciais, ainda é preciso esclarecer quais checkpoints imunológicos e alvos de inibidores de quinase influenciam as vias carcinogênicas associadas à cirrose (Kanda et al., 2019).

Carcinogênese associada aos vírus das hepatites B e C

A cirrose é um precursor primário do CHC; no entanto, o HBV e, com menor frequência, o HCV podem iniciar a hepatocarcinogênese na ausência de cirrose, o que evidencia suas propriedades oncogênicas intrínsecas. O HBV, um vírus de DNA, e o HCV, um vírus de RNA, promovem a transformação maligna por mecanismos moleculares distintos, que envolvem interações complexas entre vírus e hospedeiro. O CHC avança por modificações genéticas sucessivas que levam à transformação maligna e à proliferação celular descontrolada. Embora muitas vias mecanísticas tenham sido identificadas, a maioria deriva de estudos limitados em humanos ou de modelos experimentais, e sua aplicabilidade direta à doença clínica ainda não está plenamente confirmada. Por isso, apesar de décadas

de pesquisa, ainda não se estabeleceu um modelo abrangente da patogênese molecular do CHC associado a vírus (Fung et al., 2009).

Fatores de risco não virais (DHGNA, álcool, aflatoxinas e outros)

Diversos fatores não virais participam do surgimento do CHC. O diabetes e o índice de massa corporal elevado são dois importantes riscos metabólicos que aumentam a probabilidade de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Outros fatores incluem doenças de sobrecarga de ferro, consumo excessivo de álcool, tabagismo, uso de contraceptivos orais, exposição a aflatoxinas e a pesticidas e o hábito de mascar noz de betel, comum em algumas regiões de baixa renda. Distúrbios genéticos e metabólicos, como a doença de Wilson, a deficiência de alfa-1 antitripsina, as porfirias e a hepatite autoimune, bem como a infecção por *Schistosoma japonicum* (sobretudo em indivíduos HBsAg-positivos), também aumentam o risco de CHC. A exposição ao thorotrast é outro fator carcinogênico conhecido, e o risco também é maior em pessoas com hepatopatia congestiva, cirrose biliar primária ou histórico familiar de câncer de fígado. Compreender essas causas não virais é essencial para aprimorar a prevenção e identificar fatores de risco modificáveis, e espera-se que uma estratégia de prevenção em múltiplos níveis reduza a incidência do CHC não viral e suas consequências econômicas e clínicas (Hamed & Ali, 2013).

Microambiente tumoral e evasão imune

O CHC tem alta taxa de recidiva e é difícil de tratar porque seu microambiente tumoral (MAT) suprime o sistema imune. O MAT combina inflamação crônica, angiogênese anormal e remodelação descontrolada da matriz extracelular, fatores que ajudam o tumor a escapar do controle imunológico. As interações entre células tumorais, componentes do estroma e células imunes anulam uma imunidade antitumoral eficaz. Compreender a evasão imune mediada pelo MAT é crucial para melhorar a resposta terapêutica, em especial à imunoterapia, e intervenções que modulem o MAT podem ajudar a superar a imunossupressão. A imunoedição do câncer, com suas fases de eliminação, equilíbrio e escape, expressa a interação dinâmica entre o desenvolvimento tumoral e a resposta imune. Na fase de eliminação, as células imunes destroem as células cancerígenas; na fase de equilíbrio, o controle imune mantém sob contenção as células tumorais residuais; e na fase de escape, as células cancerígenas proliferam sem controle após adquirirem mecanismos que contornam a detecção imune. O CHC progressivo está associado a inflamação crônica, exposição persistente a neoantígenos, redução da citotoxicidade dos linfócitos T e alterações nos microambientes metabólico e da microbiota intestinal. Células imunossupressoras infiltradas no tumor, linfócitos T exauridos, citocinas solúveis e vias de sinalização desreguladas favorecem a evasão imune e a resistência à imunoterapia. Em

conjunto, essas características fazem do MAT hepático um determinante central da falha terapêutica e da progressão tumoral (Chen et al., 2023).

Diagnóstico do carcinoma hepatocelular

Apresentação clínica e sintomas

O CHC frequentemente não causa sinais nem sintomas em seus estágios iniciais. Pode provocar dor ou desconforto no quadrante superior direito do abdome, sensação de plenitude, aumento do volume abdominal ou massa palpável, e o exame físico pode revelar fígado aumentado. O CHC também pode levar a perda de peso involuntária, perda de apetite, fadiga ou fraqueza e, por vezes, febre (Dimitroulis et al., 2017). Pode causar icterícia, às vezes acompanhada de prurido, ascite, edema nas pernas, confusão mental por encefalopatia ou sangramento de varizes esofágicas; esses sinais podem indicar a presença concomitante de cirrose. O CHC também pode produzir efeitos paraneoplásicos, como glicemia baixa, cálcio sanguíneo elevado ou aumento da contagem de hemácias (Charach et al., 2017).

Em pessoas com cirrose, a TC ou a RM multifásica pode mostrar as características típicas do CHC, como o hiper-realce na fase arterial (APHE) e o *washout* na fase tardia. O Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS), utilizado nos Estados Unidos, baseia-se nessas características para classificar as lesões e orientar a conduta clínica. A AASLD recomenda que pessoas em risco realizem ultrassonografia abdominal, ou RM ou TC, a cada seis meses (Yang & Heimbach, 2020).

Marcadores laboratoriais

As diretrizes atuais recomendam que indivíduos com cirrose ou hepatite B crônica (HBC) realizem ultrassonografia abdominal a cada seis meses, com ou sem dosagem sérica de alfafetoproteína (AFP). Evidências de estudos de coorte e de ensaios clínicos randomizados em populações asiáticas com HBC mostram que essa vigilância melhora significativamente a detecção precoce, facilita o acesso ao tratamento curativo e aumenta a sobrevida global. Uma metanálise publicada em 2018 mostrou que a combinação de AFP e ultrassonografia detecta o CHC em estágio inicial com mais frequência (63%) do que a ultrassonografia isolada (45%), e modelos de custo-efetividade indicam que essa combinação é o método de rastreamento mais vantajoso economicamente na maioria dos cenários.

Apesar desses benefícios, a detecção precoce ainda enfrenta desafios. As ferramentas de estratificação de risco continuam insuficientes, e muitos pacientes são diagnosticados tardiamente, quando têm menos opções de tratamento e menor

probabilidade de receber terapia curativa. Nos grupos de alto risco, a mortalidade concorrente pela doença hepática de base também afeta os desfechos. Apenas cerca de 30% dos pacientes na Europa são diagnosticados em estágio inicial. Nos Estados Unidos, a sobrevida em cinco anos é superior a 70% no CHC em estágio inicial, mas inferior a 5% na doença avançada.

A des-gama-carboxi protrombina (DCP) e a AFP reativa à lectina (AFP-L3) são dois outros biomarcadores frequentemente utilizados no acompanhamento do CHC, e seu desempenho varia conforme a etiologia e o estágio da doença. Além da DCP e da AFP, ambas apoiadas pelas diretrizes japonesas, nenhum outro biomarcador foi validado em ensaios de fase III ou aprovado para uso clínico de rotina. Essa limitação reflete a heterogeneidade biológica do CHC, cujas diferentes vias bioquímicas produzem perfis distintos de biomarcadores (Shahini et al., 2023).

Métodos de imagem

Ultrassonografia e ultrassonografia com contraste (CEUS)

Na ultrassonografia com contraste (CEUS), microbolhas preenchidas com gás são envoltas por uma camada de albumina reticulada ou por uma monocamada lipídica. Essas microbolhas emitem fortes sinais harmônicos de dentro dos vasos sanguíneos, o que melhora a visualização. A imagem harmônica da CEUS é particularmente útil para detectar pequenas lesões residuais ou recidivantes de CHC, pois capta sinais de contraste mesmo de microbolhas que se deslocam muito lentamente. Vilana et al. verificaram que a CEUS com SonoVue teve sensibilidade de 27% para detectar tumor residual um dia após a ablação por radiofrequência (ARF), superior à da TC com contraste, que detectou apenas 20% dos casos (Minami & Kudo, 2015). A ultrassonografia convencional é utilizada na vigilância de pacientes em risco, e uma lesão suspeita geralmente exige avaliação complementar com exame de imagem contrastado. Como a ultrassonografia nem sempre fornece imagens adequadas, podem ser consideradas modalidades alternativas de vigilância (Singal et al., 2023).

TC e RM com contraste

A TC ou a RM com contraste é o exame de primeira linha recomendado para o diagnóstico e permite um diagnóstico não invasivo em pacientes de alto risco. A TC multifásica com contraste mostra o comportamento da lesão nas diferentes fases após a injeção do contraste (Cannella, 2025). O padrão clássico do CHC é o hiper-realce na fase arterial, com *washout* e cápsula realçada nas fases portal e tardia. Essas características principais são combinadas ao tamanho da lesão para se chegar a um diagnóstico definitivo (Cannella et al., 2024).

RM dinâmica com contraste

A RM dinâmica com contraste é uma alternativa à TC. Pode utilizar agentes de contraste extracelulares ou hepatobiliares e acrescenta sequências, como a imagem ponderada em difusão, que ajudam a diferenciar as lesões (Nowicki et al., 2017; Sangro et al., 2025). Uma metanálise recente mostrou que a RM e a TC têm desempenho diagnóstico semelhante, embora a RM seja geralmente preferida para lesões pequenas. Estudos intraindividuais sugerem que a RM com agentes extracelulares pode ter melhor desempenho que a RM com agentes hepatobiliares no diagnóstico do CHC (Cannella et al., 2024).

Papel da biópsia e da histopatologia

A decisão de restringir a biópsia hepática na suspeita de CHC baseia-se, em grande medida, na preocupação com os riscos do procedimento e pode influenciar tanto a abordagem diagnóstica quanto a terapêutica. A literatura sobre biópsia descreve como o procedimento deve ser realizado e como avaliar a adequação das amostras. A dor é a complicação mais frequente e pode afetar até 84% dos pacientes. Complicações menos frequentes incluem perfuração, peritonite biliar e pneumotórax, e estima-se a ocorrência de desfechos fatais entre 1 em 2.500 e 1 em 10.000 procedimentos. O sangramento, que pode ser tardio, ocorre em aproximadamente 1 a cada 500 procedimentos. A orientação por ultrassonografia permite obter pequenas amostras de tecido com mais segurança e reduz o risco de complicações. Os interesses do paciente devem vir em primeiro lugar, e o consentimento informado é indispensável. Pacientes com CHC avançado geralmente recebem inibidores multiquinase, como o sorafenibe, e raramente são biopsiados antes. A biópsia descreve o estado atual do tumor, e não prevê sua evolução, e sem amostras de tecido é mais difícil identificar alvos moleculares e estratificar os pacientes. Um número crescente de estudos tem utilizado perfis genômicos detalhados do tecido tumoral e do parênquima hepático adjacente para personalizar o tratamento, mas os estudos baseados em biomarcadores continuam escassos. Ensaios como o METIV-HCC e o JET-HCC, que avaliaram o tivantinibe em pacientes com alta expressão de MET, não mostraram benefício de sobrevida, o que evidencia os limites da oncologia de precisão no CHC e a importância dos esforços atuais de personalização do tratamento (Di Tommaso et al., 2019).

O diagnóstico histológico do CHC depende de uma combinação de características arquiteturais. O padrão mais comum é o trabecular, no qual as células tumorais formam placas ou cordões separados por espaços semelhantes a sinusoides; padrões pseudoglandulares (acinares) e sólidos também podem aparecer no mesmo tumor (Nakashima & Kojiro, 1987). O diagnóstico torna-se difícil quando as lesões iniciais são sutis. Elas podem apresentar aumento da densidade celular, núcleos aglomerados,

trabéculas finas e, por vezes, estruturas pseudoglandulares. A síntese de Kondo sobre o CHC inicial aponta trabéculas finas, hipercelularidade, hipercromasia citoplasmática e formação microacinar (Kondo & Wada, 1987; Kondo, 2009). Distinguir o CHC de um nódulo displásico de alto grau pode ser extremamente difícil em uma amostra de biópsia. Como o CHC inicial tem aspecto vagamente nodular e é bem diferenciado, enquanto o CHC progredido é nitidamente nodular e, em geral, moderadamente diferenciado, os patologistas devem correlacionar esses achados com os dados clínicos e de imagem (El Jabbour et al., 2019; Schlageter et al., 2014).

Sistemas de estadiamento

O sistema de estadiamento de Okuda classifica os pacientes segundo o tamanho do tumor e a condição hepática. Continua útil para identificar pacientes com doença avançada demais para participar de ensaios clínicos, mas tem valor limitado para decidir quais pacientes devem ser tratados, mesmo no estágio I de Okuda. A classificação de Child-Pugh tem limitações, sobretudo no CHC em estágio inicial, quando a cirurgia pode ser indicada. O sistema TNM é amplamente utilizado por oncologistas quando os pacientes são submetidos a ressecção tumoral ou a transplante hepático ortotópico (THO). O TNM descreve principalmente o tumor e não considera a cirrose, embora ela seja um fator prognóstico importante; pesquisas indicam que o TNM classifica muitos casos iniciais como doença avançada, o que reduz sua precisão na previsão de desfechos. Muitos novos modelos prognósticos foram propostos, mas podem ser difíceis de aplicar por se basearem em amostras pequenas ou em desenhos retrospectivos. Em última análise, as decisões terapêuticas devem basear-se no julgamento clínico, na biologia tumoral e na compreensão aprofundada do comportamento da doença, para além do simples estadiamento (Llovet et al., 1999). A classificação de estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) é sintetizada na Tabela 1.

Tabela 1
Classificação de estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) do carcinoma hepatocelular: características clínicas e abordagens terapêuticas por estágio

Estágio	Classificação	Principais características clínicas	Abordagem terapêutica geral
0	Muito inicial	Tumor único ≤2 cm, sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática, com função hepática preservada e sem sintomas relacionados ao câncer (Reig et al., 2022).	Ablação, ressecção ou transplante podem ser considerados conforme a função hepática e as circunstâncias individuais (Reig et al., 2026).
A	Inicial	Tumor único de qualquer tamanho, ou até três tumores ≤3 cm cada, sem invasão macrovascular, disseminação extra-hepática ou sintomas relacionados ao câncer; função hepática preservada (Reig et al., 2022).	As opções potencialmente curativas incluem ressecção, transplante e ablação local (Chevallier et al., 2023).

Estágio	Classificação	Principais características clínicas	Abordagem terapêutica geral
B	Intermediário	CHC multifocal além do estágio A: mais de três nódulos, ou até três nódulos com pelo menos um >3 cm, sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática; estado funcional 0 na escala do Eastern Cooperative Oncology Group (Mauro & Forner, 2022; Reig et al., 2026).	Pacientes selecionados podem ser considerados para transplante, quimioembolização transarterial (TACE) ou terapia sistêmica, conforme a distribuição tumoral e a função hepática (Mauro & Forner, 2022; Tsilimigras et al., 2022).
C	Avançado	Invasão macrovascular, disseminação extra-hepática e/ou sintomas relacionados ao câncer, com estado funcional 1-2 e função hepática suficientemente preservada (Díaz-González et al., 2016).	A terapia sistêmica é geralmente considerada para pacientes elegíveis (Reig et al., 2026).
D	Terminal	Disfunção hepática grave ou estado funcional ruim associado ao câncer, sem opção adequada de transplante (Díaz-González et al., 2016; Reig et al., 2022).	Os melhores cuidados de suporte concentram-se no controle de sintomas e na qualidade de vida; a elegibilidade para transplante exige avaliação individual (Reig et al., 2026).

Fonte: elaborada pelas autoras (2026), com base nas fontes citadas.

Tratamento do carcinoma hepatocelular

O transplante hepático pode tratar tanto o carcinoma quanto a cirrose subjacente. Em pacientes cuja carga tumoral inicial excede os critérios de transplante, o tratamento locorregional pode ser usado para reduzir o tamanho do tumor antes de reavaliar a elegibilidade para o transplante (Hobeika et al., 2024). As combinações imunoterápicas de primeira linha incluem atezolizumabe-bevacizumabe, tremelimumabe-durvalumabe e nivolumabe-ipilimumabe, e a escolha depende da indicação e da disponibilidade. Quando as combinações imunoterápicas não podem ser usadas, o sorafenibe ou o lenvatinibe podem ser considerados. A sequência ideal de tratamentos após a imunoterapia ainda está em estudo (Albarrak & Al-Shamsi, 2023; Lonardo et al., 2026). Antes de iniciar atezolizumabe-bevacizumabe, os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de sangramento, incluindo endoscopia para pesquisa de varizes; se houver risco de sangramento ou outro motivo para evitar o bevacizumabe, pode ser preferível outro plano terapêutico (Singal et al., 2023). A resposta ao tratamento, a função hepática e o estado funcional devem ser verificados regularmente, pois esses fatores mudam ao longo do tempo, alteram o equilíbrio entre benefícios e riscos e determinam quais opções terapêuticas continuam disponíveis.

Vigilância e acompanhamento

A vigilância busca detectar o CHC precocemente, quando o tratamento ainda pode curar a doença. A AASLD recomenda a vigilância para adultos com cirrose, porque ela aumenta a sobrevida. A vigilância costuma ser oferecida quando o risco anual de desenvolver CHC é de pelo menos 1,5%, o que inclui pacientes com cirrose e algumas pessoas com hepatite B sem cirrose. Pacientes com cirrose Child-Pugh classe C geralmente não são incluídos, em razão da sobrevida curta, a menos que estejam na lista de espera

para transplante. No conjunto, 80% a 90% dos casos de CHC ocorrem em pacientes com doença hepática crônica.

A abordagem padrão é a ultrassonografia, com ou sem alfafetoproteína (AFP), a cada seis meses (Heimbach et al., 2018). AASLD, EASL, APASL e NCCN recomendam esse intervalo, mas divergem quanto à necessidade da AFP (Hanouneh et al., 2019). Uma atualização de prática clínica de 2026 da American Gastroenterological Association (AGA) mantém a ultrassonografia hepática associada à AFP como abordagem preferencial para pessoas com risco suficiente, porque a eficácia da ultrassonografia isolada varia na prática e a adição da AFP aumenta a sensibilidade, com alguma perda de especificidade (Hanouneh et al., 2019).

Exames de imagem seccionais, como TC ou RM, não são atualmente recomendados para a vigilância. No entanto, a RM abreviada vem sendo estudada para pacientes nos quais a ultrassonografia hepática é limitada, como aqueles com cirrose relacionada à DHGNA.

Os nódulos detectados na vigilância são examinados com imagem multifásica. Para lesões classificadas como LI-RADS categoria 4 ou superior, a AASLD recomenda discussão multidisciplinar; a biópsia pode ser indicada em alguns casos, ou a lesão pode ser reavaliada por imagem após três meses. Lesões menores que um centímetro costumam ser acompanhadas com ultrassonografia e AFP a cada três a seis meses e, se a lesão não crescer em dois exames de controle, a vigilância semestral de rotina pode ser retomada. Resultados falso-positivos ou indeterminados geram exames de imagem adicionais, biópsias, ansiedade e custos, razão pela qual a vigilância não deve ser estendida a grupos de baixo risco (Hanouneh et al., 2019). A vigilância é subutilizada entre pacientes não brancos e pessoas de menor nível socioeconômico (Harris et al., 2019).

O acompanhamento após o tratamento é importante porque a recidiva é frequente mesmo após um tratamento bem-sucedido, chegando a 60% a 70% em cinco anos após a cirurgia. Como não há evidências sólidas sobre a frequência ideal do acompanhamento, a prática atual baseia-se em diretrizes e na opinião de especialistas. Nos dois primeiros anos, quando o risco de recidiva é maior, exames de imagem e de AFP são realizados a cada três a seis meses, e alguns especialistas sugerem TC ou RM a cada três a quatro meses. Após dois anos sem recidiva, o intervalo é ampliado para cada seis a doze meses (Kim, 2020). O principal objetivo desse esquema é detectar a recidiva precocemente, quando há mais opções de tratamento disponíveis, incluindo a repetição do tratamento.

Desafios e perspectivas futuras

Cerca de 75% de todas as mortes por CHC e quase 50% de todas as mortes por cirrose e doença hepática crônica (DHC) ocorrem na região da Ásia-Pacífico. A hepatite B

crônica continua sendo a principal causa, mas a MASLD afeta quase um terço dos adultos da região, em parte por características genéticas próprias dessas populações. O consumo excessivo de álcool vem causando doença hepática em um número crescente de pessoas, e a lesão hepática induzida por medicamentos ainda é pouco compreendida. A falta de consenso sobre a definição da insuficiência hepática crônica agudizada torna ainda mais difícil descrever a disseminação das doenças. Um número significativo de casos de DHC permanece sem diagnóstico, e os esforços atuais de tratamento e vacinação são insuficientes (Mak et al., 2024).

Embora sejam necessárias novas pesquisas em diferentes populações, as calculadoras de risco de CHC podem ajudar a identificar pacientes que precisam de vigilância em contextos com poucos recursos. Para ajudar os países de baixa e média renda a enfrentar o aumento do número de casos de câncer, também é necessário mapear e ampliar a força de trabalho em oncologia. A Asian National Cancer Centers Alliance busca apoiar a prevenção do câncer por meio da promoção do Código Mundial contra o Câncer, e espera-se que a carga do CHC na região da Ásia-Pacífico diminua à medida que se ampliem o acesso à terapia antiviral e a vigilância do CHC.

Conclusão

O carcinoma hepatocelular continua sendo um desafio clínico complexo, que exige aprimoramento contínuo da prevenção, da avaliação clínica e do manejo dos pacientes. A compreensão clara dos mecanismos biológicos subjacentes ao desenvolvimento e à progressão dos tumores hepáticos pode ajudar a identificar alvos terapêuticos promissores e intervenções mais eficazes. A conscientização pública, o monitoramento das hepatites virais, a atenção aos fatores relacionados ao estilo de vida e a avaliação médica oportuna são essenciais para reduzir a carga da doença. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e formuladores de políticas de saúde é igualmente importante para transformar descobertas científicas em benefícios práticos. Em última análise, integrar pesquisa inovadora e serviços de saúde equitativos oferece grande potencial para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Declarações

Financiamento. Não houve financiamento externo.

Conflitos de interesse. As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

Ética em pesquisa. Não se aplica.

Uso de inteligência artificial. O Paperpal foi usado apenas para desenhar a Figura 1. A figura foi elaborada pelas autoras, que verificaram a exatidão científica de seu conteúdo.

Disponibilidade de dados. Não se aplica. Nenhum dado novo foi gerado ou analisado neste capítulo.

Contribuição das autorias. Sadia Zahid redigiu e avaliou o manuscrito; Sidra Saeed revisou e editou o texto.

Referências

Albarrak, J., & Al-Shamsi, H. (2023). Current status of management of hepatocellular carcinoma in the Gulf region: Challenges and recommendations. *Cancers, 15*(7), Article 2001. https://doi.org/10.3390/cancers15072001

Anzola, M., Cuevas, N., Lopez-Martinez, M., Saiz, A., Burgos, J. J., & Martinez de Pancorboa, M. (2004). P14ARF gene alterations in human hepatocellular carcinoma. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 16*, 19–26.

Audard, V., Grimber, G., Elie, C., Radenen, B., Audebourg, A., Letourneur, F., Soubrane, O., Vacher-Lavenu, M. C., Perret, C., & Cavard, C. (2007). Cholestasis is a marker for hepatocellular carcinomas displaying beta-catenin mutations. *The Journal of Pathology, 212*, 345–352.

Bala, R., Madaan, R., Bedi, O., Singh, A., Taneja, A., Dwivedi, R., Figueroa-Gonzalez, G., Reyes-Hernandez, O. D., Quintas-Granados, L. I., Cortes, H., et al. (2025). Targeting the Hippo/YAP pathway: A promising approach for cancer therapy and beyond. *MedComm, 6*, e70338.

Borlak, J., Meier, T., Halter, R., Spanel, R., & Spanel-Borowski, K. (2005). Epidermal growth factor-induced hepatocellular carcinoma: Gene expression profiles in precursor lesions, early stage and solitary tumours. *Oncogene, 24*, 1809–1819.

Cannella, R. (2025). Imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: LI-RADS and beyond. *The British Journal of Radiology*, tqaf123. https://doi.org/10.1093/bjr/tqaf123

Cannella, R., Zins, M., & Brancatelli, G. (2024). Diagnosis of hepatocellular carcinoma: Practice recommendations by ESGAR. *European Radiology, 34*, 2127–2139. https://doi.org/10.1007/s00330-024-10606-w

Charach, L., Zusmanovitch, L., & Charach, G. (2017). Hepatocellular carcinoma. Part 2: Clinical presentation and diagnosis. *Hepatology*.

Chen, C., Wang, Z., Ding, Y., & Qin, Y. (2023). Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Immunology, 14*, 1133308.

Chevallier, O., Zhao, K., Marinelli, B., & Yarmohammadi, H. (2023). Image-guided percutaneous locoregional therapies for hepatocellular carcinoma. *Chinese Clinical Oncology, 12*(2), Article 17.

Cho, E. J., Kwack, M. S., Jang, E. S., You, S. J., Lee, J.-H., Kim, Y. J., et al. (2011). Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area. *Digestion, 84*(Suppl. 1), 17–22.

Cieply, B., Zeng, G., Proverbs-Singh, T., Geller, D. A., & Monga, S. P. (2009). Unique phenotype of hepatocellular cancers with exon-3 mutations in beta-catenin gene. *Hepatology, 49*, 821–831.

Díaz-González, Á., Reig, M., & Bruix, J. (2016). Treatment of hepatocellular carcinoma. *Digestive Diseases, 34*(5), 597–602.

Di Tommaso, L., Spadaccini, M., Donadon, M., Personeni, N., Elamin, A., Aghemo, A., & Lleo, A. (2019). Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology, 25*(40), 6041.

Dimitroulis, D., Damaskos, C., Valsami, S., Davakis, S., Garmpis, N., Spartalis, E., Athanasiou, A., Moris, D., Sakellariou, S., Kykalos, S., Tsourouflis, G., Garmpi, A., Delladetsima, I., Kontzoglou, K., & Kouraklis, G. (2017). From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World Journal of Gastroenterology, 23*(29), 5282–5294. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5282

Dyson, J., Jaques, B., Chattopadyhay, D., Lochan, R., Graham, J., Das, D., et al. (2014). Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *Journal of Hepatology, 60*(1), 110–117.

El Jabbour, T., Lagana, S. M., & Lee, H. (2019). Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *World Journal of Gastroenterology, 25*(14), 1653–1665.

Estes, C., Chan, H. L., Chien, R. N., Chuang, W. L., Fung, J., Goh, G. B.-B., et al. (2020). Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions–2019–2030. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 51*(8), 801–811.

Farah, M., Anugwom, C., Ferrer, J. D., Baca, E. L., Mattos, A. Z., Possebon, J. P. P., et al. (2023). Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: A report from the South American liver research network. *Annals of Hepatology, 28*(2), 100876.

Fite, E. L., & Makary, M. S. (2024). Transarterial chemoembolization treatment paradigms for hepatocellular carcinoma. *Cancers, 16*(13), 2430. https://doi.org/10.3390/cancers16132430

Fung, J., Lai, C.-L., & Yuen, M.-F. (2009). Hepatitis B and C virus-related carcinogenesis. *Clinical Microbiology and Infection, 15*(11), 964–970.

Galasso, L., Cerrito, L., Maccauro, V., Termite, F., Mignini, I., Esposto, G., et al. (2024). Inflammatory response in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma: A double-edged weapon. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(13), 7191.

Hamed, M. A., & Ali, S. A. (2013). Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology, 5*(6), 311.

Hanouneh, I. A., Alkhouri, N., & Singal, A. G. (2019). Hepatocellular carcinoma surveillance in the 21st century: Saving lives or causing harm? *Clinical and Molecular Hepatology, 25*(3), 264–269. https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1001

Harris, P. S., Hansen, R. M., Gray, M. E., Massoud, O. I., McGuire, B. M., & Shoreibah, M. G. (2019). Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. *World Journal of Gastroenterology, 25*(13), 1550–1559. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i13.1550

Heimbach, J. K., Kulik, L. M., Finn, R. S., et al. (2018). AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology, 67*(1), 358–380.

Hobeika, C., Mello, E., Beaufrère, A., Aussilhou, B., Dokmak, S., Paradis, V., Sepulveda, A., & Lesurtel, M. (2024). Oncological outcomes of patients undergoing liver resection for macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma (HCC): A propensity score matching analysis. *HPB, 26*, S197–S198. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2024.03.374

Kanda, T., Goto, T., Hirotsu, Y., Moriyama, M., & Omata, M. (2019). Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: A review. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(6), 1358.

Kim, B. H. (2020). How long should physicians follow up with patients after curative treatment for hepatocellular carcinoma? *Clinical and Molecular Hepatology, 26*(4), 579–581. https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0200

Kondo, F. (2009). Histological features of early hepatocellular carcinomas and their developmental process: For daily practical clinical application. *Hepatology International, 3*(1), 283–293.

Kondo, Y., & Wada, K. (1987). Intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: A histopathologic study. *Human Pathology, 22*(2), 125–130.

Kunst, C., Haderer, M., Heckel, S., Schlosser, S., & Müller, M. (2016). The p53 family in hepatocellular carcinoma. *Translational Cancer Research, 5*, 632–638.

Lee, M. J. (2023). A review of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Journal of Pathology and Translational Medicine, 57*(4), 189–195.

Llovet, J. M., Brú, C., & Bruix, J. (1999). Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease*.

Lonardo, A., Zheng, M. H., & Weiskirchen, R. (2026). Repurposing resmetirom to suppress MASLD/MASH-HCC in the dysmetabolic era. *Oncology and Therapy, 14*, 437–448. https://doi.org/10.1007/s40487-026-00442-x

Mak, L.-Y., Liu, K., Chirapongsathorn, S., Yew, K. C., Tamaki, N., Rajaram, R. B., et al. (2024). Liver diseases and hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: Burden, trends, challenges and future directions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 21*(12), 834–851.

Mauro, E., & Forner, A. (2022). Barcelona Clinic Liver Cancer 2022 update: Linking prognosis prediction and evidence-based treatment recommendation with multidisciplinary clinical decision-making. *Liver International, 42*, 488–491.

Minami, Y., & Kudo, M. (2015). Imaging modalities for assessment of treatment response to nonsurgical hepatocellular carcinoma therapy: Contrast-enhanced US, CT, and MRI. *Liver Cancer, 4*(2), 106–114.

Myers, S., Neyroud-Caspar, I., Spahr, L., Gkouvatsos, K., Fournier, E., Giostra, E., et al. (2021). NAFLD and MAFLD as emerging causes of HCC: A populational study. *JHEP Reports, 3*(2), 100231.

Nakashima, T., & Kojiro, M. (1987). *Hepatocellular carcinoma: An atlas of its pathology*. Springer-Verlag.

Nowicki, T. K., Markiet, K., & Szurowska, E. (2017). Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma: A pictorial essay. *Current Medical Imaging Reviews, 13*(2), 140–153.

Pais, R., Fartoux, L., Goumard, C., Scatton, O., Wendum, D., Rosmorduc, O., & Ratziu, V. (2017). Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 46*(9), 856–863.

Prabhakar, T., Kaushal, K., Prasad, M., Gupta, E., Sood, A., Jain, A. K., et al. (2023). Etiologic fractions in patients of hepatocellular carcinoma in India with and without a background of cirrhosis: A multi-centric study. *Hepatology International, 17*(3), 745–752.

Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., Kelley, R. K., Galle, P. R., Mazzaferro, V., Salem, R., Sangro, B., Singal, A. G., Vogel, A., Fuster, J., Ayuso, C., & Bruix, J. (2022). BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology, 76*(3), 681–693.

Reig, M., Sanduzzi-Zamparelli, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., Díaz, A., Llarch, N., Iserte, G., Mollà, M., Kelley, R. K., Galle, P. R., Mazzaferro, V., Salem, R., Sangro, B., Singal, A. G., Vogel, A., Yanagihara, T. K., ... Bruix, J. (2026). BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update. *Journal of Hepatology, 84*(3), 631–654.

Safri, F., Nguyen, R., Zerehpooshnesfchi, S., George, J., & Qiao, L. (2024). Heterogeneity of hepatocellular carcinoma: From mechanisms to clinical implications. *Cancer Gene Therapy, 31*(8), 1105–1112.

Sangro, B., Kudo, M., Erinjeri, J. P., Qin, S., Ren, Z., Chan, S. L., et al. (2025). Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): A multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet, 405*(10474), 216–232. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02551-0

Schlageter, M., Terracciano, L. M., D'Angelo, S., & Sorrentino, P. (2014). Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology, 20*(43), 15955–15964. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.15955

Shahini, E., Pasculli, G., Solimando, A. G., Tiribelli, C., Cozzolongo, R., & Giannelli, G. (2023). Updating the clinical application of blood biomarkers and their algorithms in the diagnosis and surveillance of hepatocellular carcinoma: A critical review. *International Journal of Molecular Sciences, 24*(5), 4286.

Shi, H., Lambert, J. M., Hautefeuille, A., Bykov, V. J., Wiman, K. G., Hainaut, P., & Caron de Fromentel, C. (2008). In vitro and in vivo cytotoxic effects of PRIMA-1 on hepatocellular carcinoma cells expressing mutant p53ser249. *Carcinogenesis, 29*, 1428–1434.

Singal, A. G., Llovet, J. M., Yarchoan, M., et al. (2023). AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology, 78*(6), 1922–1965.

Singh, S. P., Madke, T., & Chand, P. (2025). Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 15*(2), 102446.

Song, H., Yu, Z., Sun, X., Feng, J., Yu, Q., Khan, H., Zhu, X., Huang, L., Li, M., Mok, M. T. S., et al. (2018). Androgen receptor drives hepatocellular carcinogenesis by activating enhancer of zeste homolog 2-mediated Wnt/β-catenin signaling. *EBioMedicine, 35*, 155–166.

Srivastava, R. K., Singh, P., & Lonard, D. M. (2026). Molecular signaling pathways, regulatory and coactivator networks, and emerging mechanisms in hepatocellular carcinoma. *Biomedicines, 14*(9), 2046. https://doi.org/10.3390/biomedicines14092046

Szilveszter, R.-M., Muntean, M., & Florea, A. (2024). Molecular mechanisms in tumorigenesis of hepatocellular carcinoma and in target treatments–An overview. *Biomolecules, 14*(6), 656.

Tateishi, R., Uchino, K., Fujiwara, N., Takehara, T., Okanoue, T., Seike, M., et al. (2019). A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011–2015 update. *Journal of Gastroenterology, 54*(4), 367–376.

Tsilimigras, D. I., Aziz, H., & Pawlik, T. M. (2022). Critical analysis of the updated Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) group guidelines. *Annals of Surgical Oncology, 29*(12), 7231–7234.

Valero, V., III, Pawlik, T. M., & Anders, R. A. (2015). Emerging role of Hpo signaling and YAP in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma, 2*, 69–78.

Vitellius, C., Desjonqueres, E., Lequoy, M., Amaddeo, G., Fouchard, I., N'Kontchou, G., Canivet, C. M., Ziol, M., Regnault, H., Lannes, A., Oberti, F., Boursier, J., & Ganne-Carrie, N. (2024). MASLD-related HCC: Multicenter study comparing patients with and without cirrhosis. *JHEP Reports, 6*(10), 101160. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101160

World Health Organization. (2026a, July 28). *Hepatitis B*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b

World Health Organization. (2026b, July 28). *Hepatitis C*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

Xu, M. Z., Yao, T. J., Lee, N. P., Ng, I. O., Chan, Y. T., Zender, L., Lowe, S. W., Poon, R. T., & Luk, J. M. (2009). Yes-associated protein is an independent prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *Cancer, 115*, 4576–4585.

Yang, J. D., & Heimbach, J. K. (2020). New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *BMJ, 371*, Article m3544.

Yin, H., Yan, Z., & Zhao, F. (2024). Risk factors of hepatocellular carcinoma associated with nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Technology and Health Care, 32*(6), 3943–3954.

Yip, T. C.-F., Lee, H. W., Chan, W. K., Wong, G. L.-H., & Wong, V. W.-S. (2022). Asian perspective on NAFLD-associated HCC. *Journal of Hepatology, 76*(3), 726–734.