

CÂNCER DE FÍGADO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LIVER CANCER: A LITERATURE REVIEW

CÂNCER DE HÍGADO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

João Victor de Jesus Franco¹
Isabelle Oliveira Neves Azevedo²
Thiago Mendonça Nassif³
Mariana Costa Garcia⁴
Kayro Breder Catta Preta Leal⁵

RESUMO: O diagnóstico precoce de câncer desempenha um papel crucial na determinação do prognóstico e na eficácia do tratamento. Quando o câncer é identificado nas fases iniciais, as chances de sucesso terapêutico aumentam significativamente, e a mortalidade pode ser drasticamente reduzida. Isso ocorre porque, em estágios iniciais, o tumor geralmente está localizado e ainda não se disseminou para outras partes do corpo, permitindo intervenções menos agressivas e mais eficazes. O câncer de fígado, por sua vez, é uma neoplasia maligna que se origina a partir de células hepáticas, sendo o carcinoma hepatocelular (CHC) o subtipo mais comum. Este tipo de câncer apresenta uma alta mortalidade e é um dos principais problemas de saúde pública em várias regiões do mundo, especialmente em países em desenvolvimento. Os fatores de risco associados ao câncer de fígado são amplamente estudados, e sua compreensão é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e manejo adequado da doença. Esta revisão de literatura reuniu artigos publicados nos últimos cinco anos nas bases de dados PUBMED e SciELO objetivando apontar quais são os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de fígado.

3296

Palavras-chave: Neoplasias Hepáticas. Carcinoma Hepatocelular. Fatores de Risco.

ABSTRACT: Early diagnosis of cancer plays a crucial role in determining prognosis and treatment efficacy. When cancer is identified in its early stages, the chances of therapeutic success increase significantly, and mortality can be drastically reduced. This is because, in the early stages, the tumor is usually localized and has not yet spread to other parts of the body, allowing for less aggressive and more effective interventions. Liver cancer, in turn, is a malignant neoplasm that originates from liver cells, with hepatocellular carcinoma (HCC) being the most common subtype. This type of cancer has a high mortality rate and is a major public health problem in several regions of the world, especially in developing countries. The risk factors associated with liver cancer have been widely studied, and their understanding is essential for the development of prevention strategies, early diagnosis, and appropriate management of the disease. This literature review gathered articles published in the last five years in the PUBMED and SciELO databases with the aim of identifying the risk factors related to the development of liver cancer.

Keywords: Liver Neoplasms. Hepatocellular Carcinoma. Risk Factors.

¹ Médico pela Universidade de Uberaba (UNIUBE).

² Graduanda em Medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS).

³ Médico pela Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP).

⁴ Médica pela Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

⁵ Médico pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

RESUMEN: El diagnóstico temprano del cáncer juega un papel crucial en la determinación del pronóstico y la efectividad del tratamiento. Cuando el cáncer se identifica en sus primeras etapas, las posibilidades de éxito terapéutico aumentan significativamente y la mortalidad puede reducirse drásticamente. Esto se debe a que, en las primeras etapas, el tumor suele estar localizado y aún no se ha extendido a otras partes del cuerpo, lo que permite intervenciones menos agresivas y más efectivas. El cáncer de hígado, a su vez, es una neoplasia maligna que se origina a partir de células hepáticas, siendo el carcinoma hepatocelular (CHC) el subtipo más común. Este tipo de cáncer tiene una alta tasa de mortalidad y es uno de los principales problemas de salud pública en varias regiones del mundo, especialmente en los países en desarrollo. Los factores de riesgo asociados al cáncer de hígado son ampliamente estudiados, y su comprensión es fundamental para el desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico precoz y manejo adecuado de la enfermedad. Esta revisión de la literatura reunió artículos publicados en los últimos cinco años en las bases de datos PUBMED y SciELO con el objetivo de identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de cáncer de hígado.

Palabras clave: Neoplasias Hepáticas. Carcinoma Hepatocelular. Factores de Riesgo.

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico precoce de câncer desempenha um papel crucial na determinação do prognóstico e na eficácia do tratamento. Quando o câncer é identificado nas fases iniciais, as chances de sucesso terapêutico aumentam significativamente, e a mortalidade pode ser drasticamente reduzida. Isso ocorre porque, em estágios iniciais, o tumor geralmente está localizado e ainda não se disseminou para outras partes do corpo, permitindo intervenções menos agressivas e mais eficazes.

3297

O câncer, em suas fases iniciais, tende a ser menos invasivo e a responder melhor aos tratamentos convencionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Um exemplo clássico é o câncer de mama, onde a detecção precoce através de mamografias pode levar a uma taxa de cura superior a 90%. O mesmo se aplica ao câncer de cólon, onde a colonoscopia pode identificar e remover pólipos pré-cancerosos antes que evoluam para um câncer invasivo.

Além de melhorar as taxas de sobrevivência, o diagnóstico precoce pode preservar a qualidade de vida dos pacientes. Intervenções em fases iniciais frequentemente envolvem cirurgias menos extensas, menores doses de quimioterapia, e reduzem a necessidade de terapias combinadas, que podem ser fisicamente debilitantes. Dessa forma, os pacientes têm menos complicações e efeitos colaterais, o que lhes permite manter uma vida mais próxima da normalidade durante e após o tratamento.

Do ponto de vista econômico, o diagnóstico precoce também traz benefícios significativos. O tratamento de cânceres avançados é geralmente mais complexo e caro,

exigindo recursos intensivos e cuidados prolongados. Diagnósticos em fases iniciais reduzem a necessidade de tratamentos extensivos e internações prolongadas, aliviando o peso financeiro sobre os sistemas de saúde e os próprios pacientes.

A conscientização pública sobre os sinais e sintomas iniciais do câncer, bem como a adesão a programas de rastreamento, são essenciais para a detecção precoce. Testes como mamografias, exames de PSA, colonoscopias e exames de Papanicolau são ferramentas poderosas na identificação de cânceres em seus estágios iniciais. Programas de rastreamento eficazes, aliados à educação da população, podem levar a diagnósticos mais precoces, aumentando assim as taxas de cura e sobrevivência.

O câncer de fígado, por sua vez, é uma neoplasia maligna que se origina a partir de células hepáticas, sendo o carcinoma hepatocelular (CHC) o subtipo mais comum. Este tipo de câncer apresenta uma alta mortalidade e é um dos principais problemas de saúde pública em várias regiões do mundo, especialmente em países em desenvolvimento. Os fatores de risco associados ao câncer de fígado são amplamente estudados, e sua compreensão é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e manejo adequado da doença.

Logo, o presente estudo tem como objetivo apontar quais são os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de fígado.

2 MÉTODOS

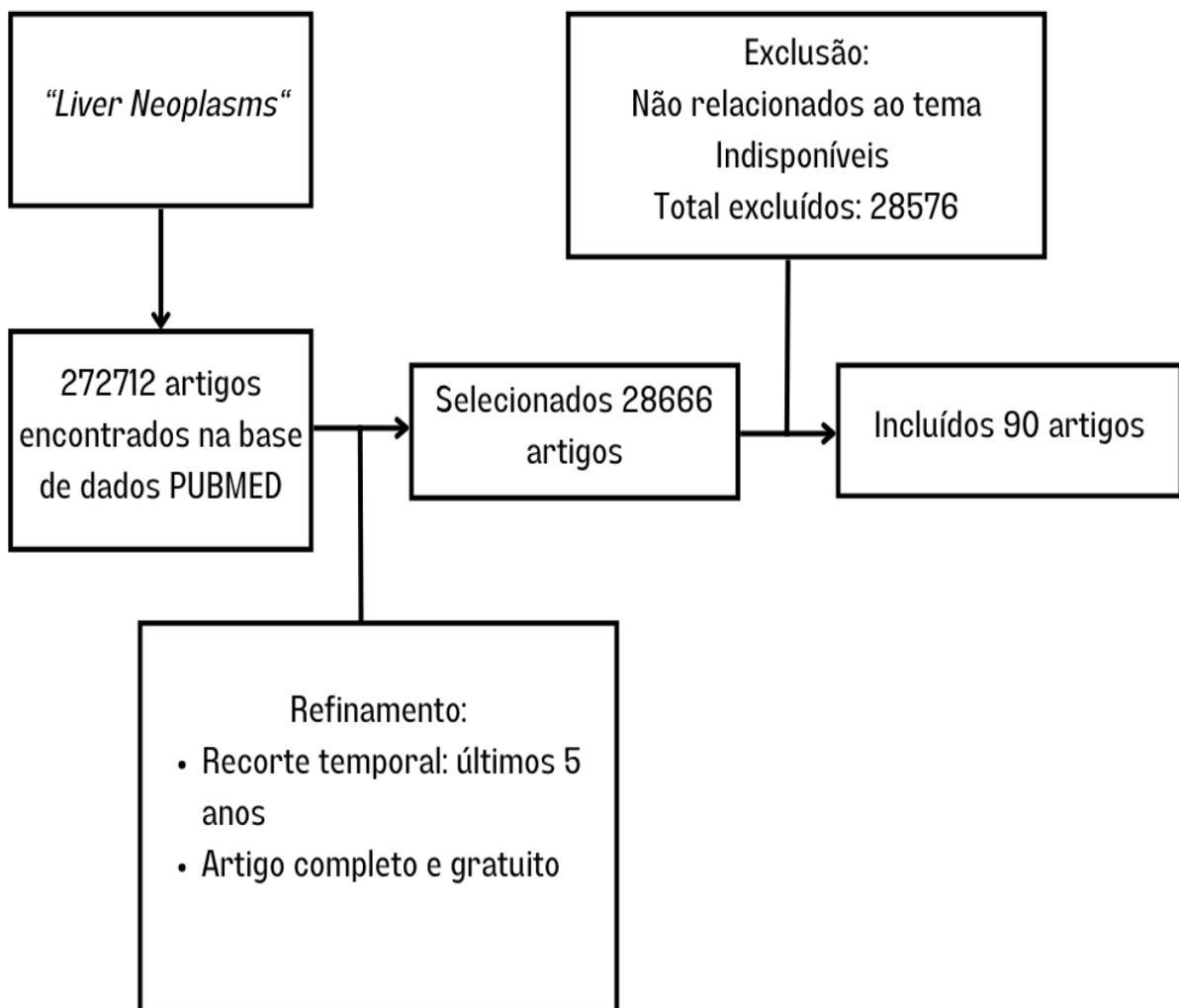
Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou artigos publicados de forma integral e gratuita nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine (PUBMED)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Deu-se preferência para a bibliografia publicada nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa. O unitermo utilizado para a busca foi “*Liver Neoplasms*”, presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Visando uma abordagem mais atual acerca do objetivo almejado, um recorte temporal foi incorporado à filtragem, que incluiu pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. No entanto, livros referência da medicina também foram consultados no intuito de melhor conceituar os termos aqui utilizados, trazendo maior assertividade e confiabilidade à pesquisa.

Nos meses de julho e agosto de 2024, os autores deste trabalho se dedicaram a uma busca minuciosa pelos estudos elegíveis dentre aqueles encontrados. A seleção incluiu a leitura dos

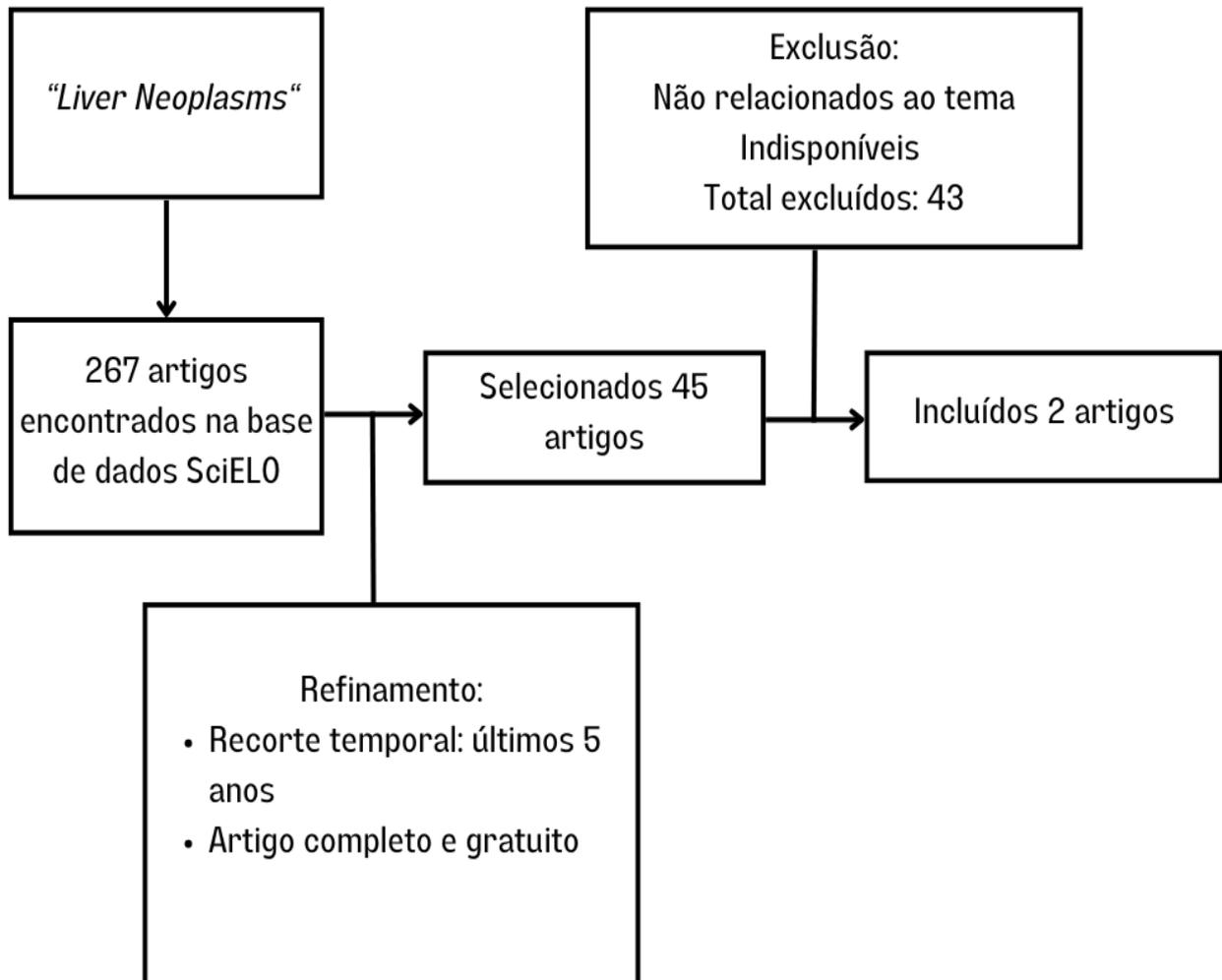
títulos dos trabalhos, excluindo aqueles cujo tema não era convergente com o aqui abordado. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos e apenas 92 dos 28711 artigos encontrados foram utilizados aqui de alguma forma. As etapas citadas foram descritas na figura a seguir (Figura 1)(Figura 2):

Figura 1 - Artigos encontrados na PUBMED: metodologia utilizada



Fonte: FRANCO JVJ, et al., 2024.

Figura 2 - Artigos encontrados na SciELO: metodologia utilizada



Fonte: FRANCO JVJ, et al., 2024.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após minuciosa revisão de literatura, percebeu-se que os principais fatores de risco perpassam por: hepatite viral crônica, cirrose hepática, consumo crônico de álcool, esteatohepatite não alcoólica, exposição a aflatoxinas, genética e epigenética, diabetes mellitus, tabagismo, estrogênios, exposição ocupacional a produtos químicos, imunossupressão, fatores ambientais e dietéticos e outras neoplasias ou doenças hepáticas pré-existent (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY, FISHER e SARKAR, 2021; GAO et al., 2021;

KIM e VIATOUR, 2020; KOREAN LIVER CANCER ASSOCIATION (KLCA); NATIONAL CANCER CENTER (NCC) KOREA, 2022; PIÑERO, DIRCHWOLF e PESSÔA, 2020; SIDALI et al., 2022; SUN et al., 2023; TIEGS e HORST, 2022; VOGEL e MARTINELLI, 2021; WANG et al., 2023; WEN et al., 2022; XIE, et al., 2023; YANG et al., 2019; ZARTEKA e EISIG, 2016).

A infecção crônica pelos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV) é o principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC. A hepatite B é particularmente prevalente em regiões da Ásia e África, enquanto a hepatite C é mais comum em países ocidentais. O HBV é um vírus DNA que se integra ao genoma do hospedeiro, podendo levar a mutações oncogênicas que facilitam o desenvolvimento do câncer. Por outro lado, o HCV é um vírus RNA que causa inflamação crônica e fibrose, resultando em cirrose hepática, uma condição precursora do CHC.

A cirrose é um estado de fibrose hepática avançada que resulta da destruição contínua do parênquima hepático, levando à regeneração nodular e comprometimento da arquitetura vascular do fígado. A cirrose, independentemente de sua etiologia, é um fator de risco importante para o CHC. Aproximadamente 80-90% dos casos de CHC ocorrem em pacientes com cirrose preexistente. As causas comuns de cirrose incluem infecção crônica por HBV e HCV, abuso crônico de álcool e esteatohepatite não alcoólica (NASH).

3301

O consumo crônico de álcool é um fator etiológico significativo para a cirrose hepática e, conseqüentemente, para o CHC. O álcool induz lesão hepática por meio de mecanismos como a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO), indução de inflamação crônica e promoção de fibrose hepática. O risco de desenvolvimento de CHC é particularmente elevado em indivíduos com consumo excessivo de álcool associado a outros fatores de risco, como infecção por HBV ou HCV.

A NASH é uma forma grave de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) que se caracteriza por inflamação hepática e fibrose. A NASH está fortemente associada à obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica. Com o aumento global das taxas de obesidade, a NASH emergiu como uma causa significativa de cirrose e CHC. Diferentemente de outras causas de cirrose, a NASH é frequentemente subdiagnosticada até que o câncer de fígado esteja em estágio avançado.

As aflatoxinas são micotoxinas produzidas por fungos do gênero *Aspergillus*, que contaminam alimentos como milho e amendoim. A exposição crônica a aflatoxinas,

especialmente em populações de países tropicais e subtropicais, é um fator de risco estabelecido para o CHC. As aflatoxinas causam mutações no gene TP53, um gene supressor tumoral crucial, aumentando significativamente o risco de desenvolvimento de CHC, particularmente em indivíduos com infecção crônica por HBV.

Embora a maioria dos casos de CHC esteja associada a fatores de risco ambientais e comportamentais, fatores genéticos e epigenéticos também desempenham um papel importante na carcinogênese hepática. Mutações germinativas em genes como o TP53, bem como alterações epigenéticas que resultam em silenciamento de genes supressores tumorais, podem predispor indivíduos ao CHC. Além disso, polimorfismos genéticos associados ao metabolismo de toxinas e resposta inflamatória têm sido investigados como potenciais moduladores do risco de CHC.

O diabetes mellitus, particularmente o tipo 2, e a resistência à insulina estão associados a um aumento do risco de CHC. Múltiplos mecanismos podem explicar essa associação, incluindo a hiperinsulinemia, que pode promover a proliferação celular e inibição da apoptose, bem como o estado pró-inflamatório crônico associado ao diabetes. Pacientes com diabetes mellitus têm um risco aumentado de desenvolver DHGNA, que pode progredir para NASH, cirrose e eventualmente CHC.

3302

Embora o tabagismo seja um fator de risco bem estabelecido para vários tipos de câncer, sua associação com o CHC também tem sido reconhecida. Compostos carcinogênicos presentes no tabaco, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) e aminas aromáticas, podem induzir mutações genéticas e promover a carcinogênese hepática. O tabagismo também exacerba a inflamação hepática em indivíduos com outras condições hepáticas subjacentes, como hepatite viral ou cirrose.

Estudos epidemiológicos têm sugerido uma associação entre o uso prolongado de contraceptivos orais e um risco ligeiramente aumentado de CHC. Os estrogênios, que são componentes chave de muitos contraceptivos orais, podem influenciar a carcinogênese hepática através da modulação do metabolismo hepático e da indução de alterações genéticas. No entanto, essa associação ainda é motivo de debate, e a magnitude do risco pode ser afetada por outros fatores como a duração do uso e a presença de doenças hepáticas preexistentes.

A exposição ocupacional a certos produtos químicos, como solventes industriais, pesticidas e compostos vinílicos, tem sido associada a um aumento do risco de CHC. Essas

substâncias podem causar danos hepáticos diretos ou induzir mutações genéticas que predisponham ao desenvolvimento de câncer. Trabalhadores em indústrias químicas ou agrícolas podem estar particularmente em risco, especialmente se a exposição for crônica e ocorrer sem o uso adequado de equipamentos de proteção individual.

Pacientes submetidos à terapia imunossupressora, como os que receberam transplante de órgãos, têm um risco aumentado de desenvolver CHC. A imunossupressão pode facilitar a reativação de infecções latentes por HBV ou HCV e diminuir a vigilância imunológica contra células malignas, aumentando assim o risco de carcinogênese. Além disso, pacientes com HIV, que frequentemente apresentam coinfeção com HCV, também estão em maior risco de desenvolver CHC.

Vários fatores ambientais e dietéticos têm sido implicados como potenciais moduladores do risco de CHC. Dietas ricas em alimentos processados, com alto teor de gorduras saturadas e açúcares, podem contribuir para o desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina e DHGNA, que são fatores de risco para o CHC. Além disso, a contaminação da água com substâncias tóxicas, como arsênico, pode estar associada ao aumento do risco de câncer de fígado em populações expostas.

Ademais, indivíduos com histórico de outras neoplasias, particularmente câncer colorretal, têm um risco aumentado de desenvolver CHC, possivelmente devido a mecanismos de carcinogênese compartilhados ou metástase hepática. Além disso, doenças hepáticas pré-existentes, como hemocromatose hereditária e doenças autoimunes do fígado, também podem aumentar o risco de CHC.

CONCLUSÃO

O câncer de fígado é uma neoplasia multifatorial, cujo desenvolvimento está intimamente relacionado a uma variedade de fatores de risco, tanto ambientais quanto genéticos. A compreensão desses fatores é essencial para a implementação de estratégias eficazes de prevenção, que incluem a vacinação contra o HBV, o controle de infecções por HCV, a promoção de hábitos de vida saudáveis e a vigilância rigorosa de populações de alto risco. Além disso, o avanço na identificação de biomarcadores genéticos e epigenéticos poderá futuramente melhorar a estratificação de risco e o diagnóstico precoce, contribuindo para a redução da mortalidade associada ao câncer de fígado.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Lei Nº 12.853**. Brasília: 14 de agosto de 2013.

CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY, S.; FISHER, P.B.; SARKAR, D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. **Adv Cancer Res**; 2021, 149:1-61.

GAO, S. et al. Computational analysis for identification of early diagnostic biomarkers and prognostic biomarkers of liver cancer based on GEO and TCGA databases and studies on pathways and biological functions affecting the survival time of liver cancer. **BMC Cancer**; 2021, 21(1): 791.

KIM, E.; VIATOUR, P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. **Exp Mol Med**; 2020, 52(12): 1898-1907.

KOREAN LIVER CANCER ASSOCIATION (KLCA); NATIONAL CANCER CENTER (NCC) KOREA. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. **Clin Mol Hepatol**; 2022, 28(4): 583-705.

PIÑERO, F.; DIRCHWOLF, M.; PESSÔA, M.G. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. **Cells**; 2020, 9(6): 1370.

SIDALI, S. et al. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma. **United European Gastroenterol J**; 2022, 10(7): 765-774.

SUN, J. et al. Diagnosis of unusual primary liver neoplasms. **Asian J Surg**; 2023, 46(6): 2365-2366. 3304

TIEGS, G.; HORST, A.K. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. **Semin Immunopathol**; 2022, 44(4): 445-459.

VOGEL, A.; MARTINELLIM E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol**; 2021, 32(6): 801-805.

WANG, Z. et al. Precision diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Chin Med J (Engl)**; 2023, 136(10): 1155-1165.

WEN, N. et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. **Biosci Trends**; 2022, 16(1): 20-30.

XIE, D. et al. Clinical practice guidelines and real-life practice in hepatocellular carcinoma: A Chinese perspective. **Clin Mol Hepatol**; 2023, 29(2): 206-216.

YANG, J.D. et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**; 2019, 16(10): 589-604.

ZARTEKA, S.; EISIG, J.N. **Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2016.