

## ASSOCIAÇÃO ENTRE A HEPATITE B E C COM O CARCINOMA HEPATOCELULAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### ASSOCIATION BETWEEN HEPATITIS B AND C WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A LITERATURE REVIEW

Larissa Emilly Fiusa do **Monte\*** , Vanessa Ferreira **Barroso** , Isabela Coelho **Simão** , Karyne Costa **Cavalcante** , Claudio Vinicius Araujo **Pinheiro** , Viviane Melo e Silva de **Figueiredo** , Juliana Ramos **Carneiro** , Plínio da Cunha **Leal** 

Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

\*larissa.fiusa@discente.ufma.br

#### RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias mais frequentemente diagnosticadas. Ademais, a infecção por vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC) associa-se com o desenvolvimento do CHC, ainda que sejam necessários mais estudos genéticos e fisiopatológicos para consolidar a relação. Destarte, o objetivo deste estudo foi compreender a associação entre o VHB e o VHC com o CHC, e a associação que pode ser estabelecida entre a terapia antiviral para VHB e VHC com essa neoplasia. Portanto, uma revisão criteriosa da literatura publicada entre 2016 e 2021 foi desenvolvida nas bases de dados da BVS e da PubMed nos idiomas português, inglês e espanhol. Após a aplicação de filtros e critérios de exclusão, foram incluídos 21 artigos nesta revisão. Em síntese, o acúmulo de mutações do vírus da hepatite B está inerentemente ligado à aceleração do desenvolvimento da neoplasia. Contudo, a associação entre o polimorfismo PNPLA3 rs738409 e CHC relacionada ao VHC é controversa em pacientes com cirrose. Além disso, a alfa-fetoproteína é o biomarcador mais utilizado para vigilância do CHC, porém possui sensibilidade e especificidade inadequadas, enquanto a protrombina induzida pela vitamina K ausente-II e pela proteína Golgi-73 mostram-se mais eficazes devido à redução dos níveis de falsos positivos. Para mais, a terapia antiviral com análogos de nucleotídeos inibe a replicação do VHB, interferindo na carcinogênese hepatocelular. Em relação ao VHC, a terapia antiviral direta, por apresentar altos níveis de resposta virológica sustentada, reduz o risco de neoplasia.

**Palavras-chave:** Adulto. Fatores de risco. Hepatite B crônica. Hepatite C crônica. Neoplasia hepática.

#### ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most frequently diagnosed neoplasms. In addition, infection with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) is associated with the development of HCC, although more genetic and pathophysiological studies are needed to consolidate the relationship. Thus, the aim of this study was to understand the association between HBV and HCV with HCC, and the association that can be established between antiviral therapy for HBV and HCV with this neoplasm. Therefore, a careful review of the literature published between 2016 and 2021 was developed in the databases of VHL and PubMed in Portuguese, English and Spanish. After applying filters and exclusion criteria, 21 articles were included in this review. In summary, the accumulation of mutations of the hepatitis B virus is inherently linked to the acceleration of the development of neoplasm. However, the association between PNPLA3 polymorphism rs738409 and HCC related to HCV is controversial in patients with cirrhosis. In addition, alpha-fetoprotein is the most used biomarker for HCC surveillance, but it has inadequate sensitivity and specificity, while prothrombin induced by vitamin K absence-II and Golgi protein 73 are more effective due to the reduction of false positive levels. Moreover, antiviral therapy with nucleotide analogues inhibits HBV replication, interfering with hepatocellular carcinogenesis. In relation to HCV, direct antiviral therapy reduces the risk of neoplasia because it presents high levels of sustained virological response.

**Keywords:** Adult. Chronic hepatitis B. Chronic hepatitis C. Liver neoplasm. Risk factors.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias mais diagnosticadas (GIRARDI, 2018). Em 2018, foram registrados 841 mil casos confirmados e 781 mil óbitos da doença, o que corresponde a 8,2 % de todas as mortes por neoplasia no mundo (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil, foram registradas 10.902 mortes, sendo 6.317 homens e 4.584 mulheres de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2019).

Vários são os fatores de risco já identificados para o desenvolvimento do câncer hepático; entre eles, destacam-se a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) e pelo vírus da hepatite C (VHC), cirrose, consumo excessivo de álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica, histórico familiar de CHC, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e tabagismo (TANG *et al.*, 2018). Visto que muitos desses fatores são modificáveis, é importante compreender a fisiopatologia, os aspectos genéticos, os marcadores utilizados na vigilância e a associação dos medicamentos antivirais com o desenvolvimento do hepatocarcinoma, a fim de definir as estratégias de prevenção e diminuir a incidência da doença.

A cirrose hepática, doença grave associada ao alcoolismo ou à hepatite crônica, está presente em cerca de 50 % dos pacientes com CHC (INCA, 2021). Nos casos de hepatopatias crônicas, o paciente pode apresentar complicações, como insuficiência hepatocelular, hipertensão portal, encefalopatia hepática, trombocitopenia e o CHC. Essas complicações, geralmente, são os fatores causais da evolução para óbito (BRASIL, 2019).

Diante da relevância da associação entre hepatites B e C e o CHC, é necessário entender mais sobre essa relação, devido à importância que representa para a saúde pública. Destarte, o presente artigo trata-se de uma revisão da literatura com o objetivo de compreender os fatores sobressalentes da associação entre as hepatites supracitadas e o carcinoma hepatocelular e a associação que pode ser estabelecida entre a terapia antiviral para VHB e VHC com a neoplasia relacionada.

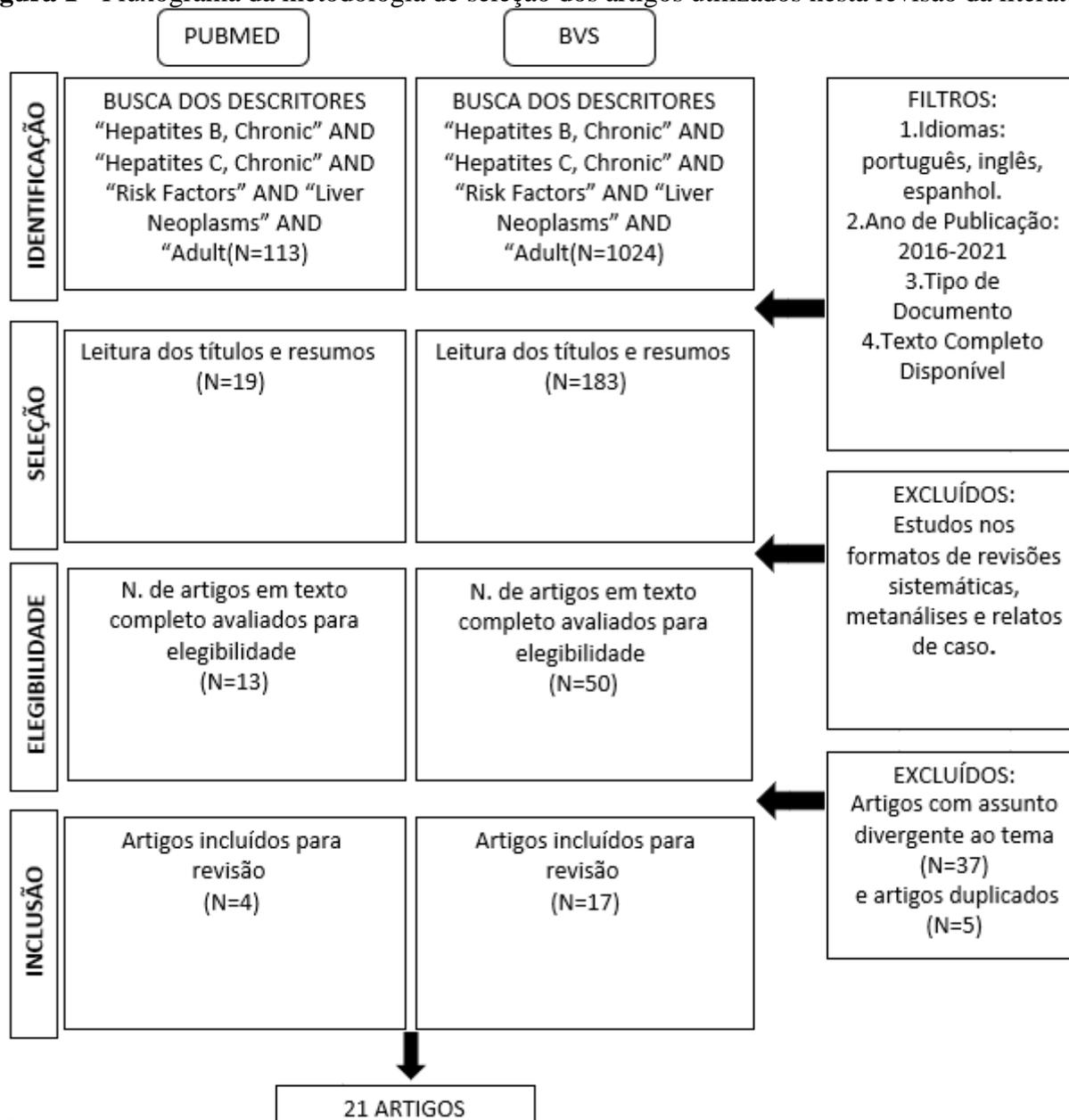
## METODOLOGIA

Esta pesquisa enquadra-se como uma revisão de literatura, cujo tema estabelece uma associação entre a hepatite B e C crônicas com o hepatocarcinoma em adultos. A fim de conduzir o estudo, foram extraídas dos temas as palavras-chave: “Hepatite B, Crônica”; “Hepatite C, Crônica”; “Fatores de Risco”; “Câncer de Fígado” e “Adulto”. Por conseguinte, as palavras-chave foram inseridas na Consulta por Índice Permutado da plataforma dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) da Biblioteca Virtual em Saúde e resultaram nos cinco descritores em inglês: “Hepatitis B, Chronic”; “Hepatitis C, Chronic”; “Risk Factors”; “Liver Neoplasms” e “Adult”.

Posteriormente, realizou-se a pesquisa dos artigos científicos nas bases de dados em saúde Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PubMed), com o uso dos descritores em inglês associados ao operador booleano AND, durante o período de 06 de janeiro de 2021 até o dia 23 de fevereiro de 2021.

Ressalta-se a aplicação dos filtros de texto completo disponível, de ano de publicação (entre 2016 e 2021) e de idiomas (inglês, português e espanhol) para os artigos. Ademais, houve a exclusão dos artigos de revisão sistemática, relatos de casos, metanálises, editoriais e os que estavam duplicados na segunda plataforma de pesquisa, no caso, o PubMed. Os demais documentos tiveram leitura prévia dos títulos e dos resumos, sendo excluídos nesta revisão aqueles cuja abordagem temática divergia do conteúdo proposto. Os detalhes das etapas metodológicas de seleção dos artigos estão descritos na Figura 01.

**Figura 1** - Fluxograma da metodologia de seleção dos artigos utilizados nesta revisão da literatura



Fonte: os autores.

## DESENVOLVIMENTO

### Fatores fisiopatológicos e genéticos da associação entre a hepatite B e C com o carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor primário, maligno e sólido, que ocupa, mundialmente, o terceiro e o quarto lugar em maior frequência diagnóstica em mulheres e homens, respectivamente (GIRARDI, 2018; SUNG *et al.*, 2021). Tal neoplasia pode ser oriunda da infecção pelo vírus da hepatite B e C, que oferecem riscos de mutação genética ou regeneração crônica que gera multiplicação excessiva do tecido e, conseqüentemente, atribui maiores riscos de erros no processo de duplicação do DNA (SUNG *et al.*, 2016; SINGER *et al.*, 2018; TANG *et al.*, 2018).

Segundo Tang *et al.* (2018), a neoplasia pode ser proveniente da estimulação necro-inflamatória viral; assim, a progressão e a persistência da infecção podem estar relacionadas com a capacidade de escape da resposta imunológica. A partir dessa vertente, é possível observar o

desequilíbrio dos mecanismos imunomediados, uma vez que a assimetria entre as respostas Th1 e Th2 contribui para a instalação do câncer (RAMZAN *et al.*, 2016). Nesse sentido, é possível observar que a interleucina-6 — responsável por regular processos inflamatórios — e a interleucina-10 — inibidora da síntese de citocinas pró-inflamatórias —, quando estão em níveis séricos desregulados, estimulam a progressão da neoplasia (SGHAIER *et al.*, 2016).

O mecanismo de inflamação do VHB e do VHC, através de citocinas inflamatórias, além de produzir espécies reativas de oxigênio, que podem desencadear alterações genéticas malignas, estimula a cascata de fibrose hepática que atua em resposta à lesão crônica e gera acúmulo de tecido conectivo no fígado (TANG *et al.*, 2018).

Não obstante, a progressão da infecção é influenciada também por diversos fatores, como sexo, idade, resistência à insulina e consumo de álcool, de acordo com Sghaier *et al.* (2016). E está associada ao desenvolvimento da cirrose, condição pré-maligna que aumenta a prevalência do carcinoma hepatocelular (ISMAIL *et al.*, 2017; TANG *et al.*, 2018). Em casos de cirrose hepática, a patogênese é observada com a inflamação crônica e constante lesão hepática, de forma a acarretar a diferenciação de nódulos regenerativos para nódulos displásicos que irão tornar-se o carcinoma hepatocelular (ISMAIL *et al.*, 2017).

O vírus B também apresenta potencial oncogênico direto, fato que explica o desenvolvimento de CHC em pacientes infectados cronicamente com o VHB, mesmo sem progredirem antes para o estágio de cirrose hepática. Este fenômeno se dá pela repressão de genes supressores de tumor e ativação dos oncogenes a partir da incorporação do material genético viral (DNA) ao genoma do hospedeiro (TANG *et al.*, 2018). No entanto, 70 % a 80 % dos pacientes que apresentaram CHC após infecção com vírus da hepatite B, passaram primeiro pelo estágio de cirrose, obedecendo a via indireta inflamatória (TANG *et al.*, 2018). Esse fato evidencia a importância da fibrose como principal fator de risco para o câncer hepático.

A infecção pelo vírus C também pode levar ao CHC por diversas vias, criando um mecanismo que induz rearranjos celulares mutantes e malignos através da ação da proteína viral (TANG *et al.*, 2018). Nesse caso, não há incorporação ao genoma hospedeiro como no VHB, mas há dano hepático direto proveniente do HCV-RNA. Por outro lado, o VHC ativa um processo inflamatório e fibrótico que estimula morte celular, carcinogênese e necrose em resposta a um estímulo lesivo persistente (TANG *et al.*, 2018).

Conforme Yang *et al.* (2018) observaram em um estudo realizado com pacientes europeus que analisou sete polimorfismos de nucleotídeo único, previamente associados ao risco de CHC, existe uma associação significativa entre o polimorfismo STAT4-rs7574865 e o risco de CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHB; entretanto, a associação entre o polimorfismo PNPLA3-rs738409 e o risco de CHC em pacientes com cirrose relacionada ao VHC permanece controversa.

Segundo Sung *et al.* (2016), o acúmulo de mutações virais do VHB possui significativa importância na aceleração do desenvolvimento da neoplasia. Song *et al.* (2018) constataram que a mutação viral A1630G é uma variação de risco para CHC apenas na infecção pelo genótipo C do VHB, já a mutação A1726T aumentou o risco tanto para o desenvolvimento de cirrose hepática quanto para o CHC. No entanto, Song *et al.* (2018) também especula que os fatores genéticos do hospedeiro podem ter uma influência mais forte do que as mutações virais nos resultados da infecção pelo VHB.

Krupa *et al.* (2017) descobriram que os polimorfismos rs1052133 e rs13181, presentes em genes de reparo de dano no DNA, possuem associação com o CHC. Ademais, os autores sugerem que a interrupção da expressão desses genes é responsável pelo desenvolvimento do tecido neoplásico em pacientes infectados com o VHC.

### **Marcadores úteis na vigilância do carcinoma hepatocelular**

A alfa-fetoproteína é o biomarcador mais utilizado para o diagnóstico e acompanhamento do carcinoma hepatocelular, porém, possui sensibilidade e especificidade inadequadas, havendo a

necessidade de desenvolvimento de marcadores mais adequados, que melhorem a acurácia do diagnóstico e permitam melhor diagnóstico precoce. Assim, outros marcadores mais sensíveis, como a protrombina induzida pela deficiência de vitamina K II (PIVKA-II) e a proteína Golgi-73, foram apontados como mais eficazes, por terem níveis detectados mais elevados, aumentando a sensibilidade e especificidade dos testes de rastreio e diagnóstico. Contudo, ressalta-se que não houve diferenças significativas no estudo com os biomarcadores mencionados entre os pacientes com carcinoma hepatocelular, em relação ao tipo de hepatite viral crônica (ISMAIL *et al.* 2017).

Segundo Qin *et al.* (2018), alguns polimorfismos de CXCL12 e CXCR4 podem ser marcadores de relevância para o carcinoma hepatocelular, uma vez que se expressam como fatores de risco ao desempenhar ação na angiogênese, mecanismo patológico descrito para o desenvolvimento do CHC. Enquanto para Liu *et al.* (2019), o índice de fibrose-4 (FIB-4), que é um biomarcador de estágio de fibrose hepática simples, pode auxiliar na previsão clínica de indivíduos infectados duplamente pelos vírus da hepatite B e da hepatite C, embora outras variáveis tenham auxiliado nos resultados para previsão do carcinoma hepatocelular. Paik *et al.* (2017) também avaliaram o uso do FIB-4, juntamente ao índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (APRI), para estratificação do risco do carcinoma hepatocelular em casos crônicos de infecção por hepatite B com nível baixo de viremia, e concluíram que esses testes poderiam ser utilizados para estratificação de risco para CHC nesse perfil de pacientes.

Outrossim, determinadas citocinas, como a interleucina-6 e a interleucina-10, podem ser estudadas como biomarcadores relevantes na prevenção e no prognóstico do carcinoma hepatocelular, uma vez que a via de sinalização desses elementos, associada a determinados polimorfismos, é inerente ao processo de desenvolvimento da neoplasia (SGHAIER *et al.*, 2016).

Conforme Cheung *et al.* (2017), a proteína de ligação WFA<sup>+</sup>-M2BP pode ser avaliada como um novo marcador de risco para o carcinoma hepatocelular, ao indicar que seus níveis mais elevados estão vinculados ao risco mais significativo de câncer nos indivíduos com DNA de VHB indetectável sob terapia, com análogos de nucleotídeo. Ademais, o nível de WFA<sup>+</sup>-M2BP também é mais expressivo nos pacientes com carcinoma hepatocelular, independentemente da presença de cirrose.

### **Associação da terapia antiviral para hepatite B e C com o carcinoma hepatocelular**

Atualmente, oito agentes antivirais são globalmente aprovados para o tratamento da hepatite B crônica, incluindo interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), ou interferon- $\alpha$ -peguilado, junto a seis análogos de nucleotídeos (AN), incluindo lamivudina, telbivudina, entecavir, adefovir dipivoxil, tenofovir e tenofovir alafenamida (SARIN *et al.*, 2018). Além disso, Sarin *et al.* (2018), em estudo randomizado, mostraram que pacientes com hepatite B crônica tratados com interferon (IFN) tinham menor incidência de CHC, quando comparados com os pacientes não tratados.

O risco de CHC é uma ameaça à longo prazo para pacientes com VHB e VHC. A terapia antiviral que usa AN inibe a replicação de VHB, melhora a inflamação hepática e reverte a fibrose hepática, podendo atenuar a carcinogênese hepatocelular (HSU *et al.*, 2018). Em um estudo avaliando a ação das classes de AN, Yip *et al.* (2020) mostraram que o tratamento com AN de modo geral se associou à redução do risco de CHC em pacientes com hepatite B crônica. Não obstante os bons resultados, o tratamento antiviral não elimina completamente o risco de CHC, necessitando de mais esclarecimentos (HSU *et al.*, 2018).

Evidências afirmam que a Resposta Viroológica Sustentada (RVS), seguida de tratamento com terapia baseada em IFN reduz drasticamente, mas não elimina por completo, o risco de desenvolvimento de CHC (SINGER *et al.*, 2018). Outrossim, ainda segundo Singer *et al.* (2018), houve uma redução de aproximadamente 75 % do risco de HCC com RVS entre pacientes com VHC em todos os estágios de fibrose. Baseado na evidência da redução de risco do CHC associado à RVS com terapia baseada em IFN, foi postulado que a captação da terapia de Ação Antiviral Direta (AAD), com seus altos níveis de RVS e habilidade de tratar populações de alto risco para CHC, fornecerão reduções na incidência de CHC entre as populações infectadas com VHC (SINGER *et al.*, 2018).

Um estudo recente dirigido por Wei *et al.* (2017), indica que a terapia antiviral aumenta a sobrevida geral em pacientes classificados como B ou C nos Critérios de Barcelona com relação ao CHC-VHB.

O uso de AN diminui o risco de CHC em pacientes com hepatite B crônica (PAPATHEODORIDIS *et al.*, 2017). Por exemplo, como descreveu em estudo Mak *et al.* (2018), pacientes em uso de entecavir, um análogo de nucleosídeo de primeira linha, foram menos prováveis de desenvolver CHC quando comparados com o grupo controle.

Recentemente, estudos de Papatheodoridis *et al.* (2017) reportaram que pacientes com cirrose hepática ou com idade acima de 50 anos em seguimento de cinco anos pós-tratamento com entecavir e tenofovir tinham risco substancial de apresentarem CHC. Além disso, Papatheodoridis *et al.* (2017) demonstram que os fatores idade, contagem de plaquetas anormal e rigidez hepática no quinto ano do *follow-up* se associaram ao desenvolvimento de CHC no fim da primeira década de tratamento.

Por fim, Mak *et al.* (2018), corroboram a importância de testes e tratamentos adequados, não obstante as eventuais barreiras de custo.

## CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura considerou a hepatite B e C crônicas como fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular em adultos. Dessa forma, a integração do DNA viral ao hospedeiro influencia na proliferação celular, ao ativar proteínas relacionadas à inibição de genes supressores de tumor. Apesar de o mecanismo genético de relação dos vírus com o desenvolvimento dessa neoplasia ter especificidades, há associações pertinentes de polimorfismos genéticos com o risco do desenvolvimento do carcinoma em pacientes com infecção crônica pelos vírus sobreditos.

Atualmente, discrepantes marcadores estão em estudo para uma alternativa mais eficaz que a alfa-fetoproteína na vigilância do desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, devido à sensibilidade e à especificidade irregulares desse marcador. A protrombina induzida pela vitamina K ausente-II e a proteína Golgi-73 têm uma densidade de falsos positivos, ou seja, tornaram-se alvos de estudos que visam encontrar uma alternativa mais eficiente para vigilância dessa neoplasia. Por outro lado, os polimorfismos CXCL12 e CXCR4 também estão em estudo para a categoria de marcadores adequados por desempenharem ação patogênica no desenvolvimento do carcinoma.

Outrossim, o uso de análogos de nucleotídeos reduz o risco de hepatocarcinoma em pacientes com hepatite B crônica; ao inibir a replicação do vírus, corrobora para a melhora da inflamação hepática e para reverter possíveis casos de fibrose. Enquanto para os pacientes infectados com o vírus da hepatite C, a terapia de ação antiviral direta, com altos níveis de resposta virológica sustentada, teria capacidade de reduzir a incidência do carcinoma hepatocelular. Não obstante, múltiplos estudos precisam ser desenvolvidos para elucidar controvérsias e oferecer novas informações sobre esse tema.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: Editora MS, 2019.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

CHEUNG, K. S. *et al.* Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predicts liver cancer development in chronic hepatitis B patients under antiviral treatment. **Oncotarget**, v. 8, n. 29, p. 47507-47517, 2017.

GIRARDI, D. M. Câncer de fígado. In: **Diretrizes Oncológicas**, 2018. p. 203-212.

HSU, Y. *et al.* Development of a scoring system to Predict Hepatocellular Carcinoma in Asians on Antivirals for Chronic Hepatitis B. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 2, p. 268-285, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Atlas On-line de Mortalidade**, INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Câncer de Fígado**, INCA, 2021.

ISMAIL, M. M. *et al.* Evaluation of prothrombin induced by vitamin K absence, macrophage migration inhibitory factor and Golgi protein-73 versus alpha fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis and surveillance. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 77, n. 3, p. 175-183, 2017.

KRUPA, R. *et al.* The Relationship Between Single-Nucleotide Polymorphisms, the Expression of DNA Damage Response Genes, and Hepatocellular Carcinoma in a Polish Population. **DNA and Cell Biology**, v. 36, n. 8, p. 693-708. 2017.

LIU, C. J. *et al.* Profile and value of FIB-4 in patients with dual chronic hepatitis C and B. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 34, n. 2, p. 410-417, 2019.

MAK, L. Y. *et al.* Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 38, p. 262-279, 2018.

PAIK, N. *et al.* Non-invasive tests for liver disease severity and the hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with low-level viremia. **Wiley Online Library**, v. 38, n. 1, p. 68-75, 2017.

PAPATHEODORIDIS, G. *et al.* The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. **Hepatology**, v. 66, n. 5, p.1444-1453, 2017.

QIN, L. F. *et al.* CXCL12 and CXCR4 polymorphisms and expressions in peripheral blood from patients of hepatocellular carcinoma. **Future Oncology**, v. 14, n. 13, p. 1261-1271, 2018.

RAMZAN, M. *et al.* Liver-infiltrating CD8+ lymphocytes as prognostic factor for tumour recurrence in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. **Liver International**, v. 36, n. 3, p. 434-444, 2016.

SARIN, S. *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. **Hepatology International**, v. 10, n. 1, p. 1-98, 2018.

SGHAIER, I. *et al.* Genetic variants in IL-6 and IL-10 genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. **Elsevier**, v. 89, p. 62-67, 2017.

SINGER, A. W. *et al.* Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 47, n. 9, p. 1278-1287, 2018.

SONG, X. M. *et al.* The Effect of ICOS Polymorphism Interactions with HBV Mutations on HBV Subtype Infection Outcomes. **Annals of Hepatology**, v. 17, n. 6, p. 940-947, 2018.

SUNG, F. Y. *et al.* Progressive accumulation of mutations in the hepatitis B virus genome and its impact on time to diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v. 64, n. 3, p. 720-731, 2016.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TANG, A. *et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. **Abdominal Radiology**, v. 43, n. 1, p. 13-25, 2018.

WEI, H. Q. *et al.* Better prognosis of hepatic resection combined with antiviral therapy for HBV-related hepatocellular carcinoma with BCLC Stage B/C. **Asian Journal of Surgery**, v. 40, n. 6, 453-462, 2017.

YANG, J. *et al.* PNPLA3 and TM6SF2 variants as risk factors of hepatocellular carcinoma across various etiologies and severity of underlying liver diseases. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 3, p. 533-544, 2018.

YIP, T. C. *et al.* Secondary prevention for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: are all the nucleos(t)ide analogues the same? **Journal of Gastroenterology**, v. 55, n. 11, p. 1023-1036, 2020.