

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Carcinoma hepatocelular relacionado com infeção por Vírus da Hepatite B na ausência de cirrose

A propósito de um caso clínico

Hepatocellular carcinoma related to Hepatitis B Virus infection in the absence of cirrhosis

About a clinical case

/ C. Silva¹ / A. P. Tavares¹

/ A. L. Vasconcelos¹

¹ Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Correspondência:

Ana Carolina Martins Silva

Serviço de Doenças Infecciosas

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Tel.: 00351 916292077

Email: carolinasilva.infecciologia@chporto.min-saude.pt

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-3865>

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

07/12/2022

Artigo aceite para publicação em

20/01/2023

/ Resumo

Introdução: A infeção crónica por Vírus da Hepatite B está associada a um risco de desenvolvimento de cirrose e de carcinoma hepatocelular. A maioria dos tumores ocorre na presença de cirrose, mas doentes não cirróticos parecem manter um risco aumentado de carcinoma hepatocelular.

Descrição do caso: Mulher de 58 anos com infeção crónica por Vírus da hepatite B antigénio HBe negativo, com níveis de carga vírica inferiores de 2.000 UI/mL; sem alteração das enzimas hepáticas, nem evidência de doença hepática. Elevação dos níveis séricos de alfa-fetoproteína em novembro de 2020, com identificação de um nódulo hepático sólido na tomografia computadorizada. Realizada resseção da lesão, com confirmação histológica de carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado. Sem necessidade de terapêutica adjuvante. Iniciado tratamento da infeção por Vírus da Hepatite B. Em programa de vigilância, sem evidência de recorrência do tumor.

Discussão: A infeção crónica por Vírus da Hepatite B, mesmo sob controlo virológico, é um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Múltiplas características do hospedeiro contribuem para este risco, cujo papel individual continua a ser estudado. O caso apresentado, sendo um fenómeno raro, demonstra a importância de um diagnóstico precoce, com forte impacto no prognóstico destes doentes.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular; Vírus da Hepatite B; Cirrose

/ Abstract

Introduction: *Chronic hepatitis B infection is associated with a risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Most tumors occur in the presence of cirrhosis, but non-cirrhotic patients appear to maintain an increased risk of hepatocellular carcinoma.*

Case description: *We describe a 58-year-old woman with chronic hepatitis B infection (HBe antigen-negative), with a viral load of less than 2,000 IU/mL. She has normal levels of liver enzymes and doesn't have any evidence of liver disease. In November 2020, she presents with an elevation of alpha-fetoprotein serum levels, with identification of a solid hepatic nodule on computed tomography scan. The lesion was surgically resected and a histological diagnosis of moderately differentiated hepatocellular carcinoma was established. There was no need for adjuvant therapy. Antiviral treatment for Hepatitis B infection was initiated. She's in a surveillance program, with no evidence of tumor recurrence.*

Discussion: *Chronic hepatitis B infection, even under virological control, is a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma. Multiple host factors contribute to such risk, whose individual role is still being studied. This case is a rare phenomenon and demonstrates the importance of an early diagnosis, which has an important impact on the prognosis of these patients.*

Keywords: *Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B Virus infection; Cirrhosis*

/ Introdução

A infeção crónica por Vírus da Hepatite B (VHB) está associada a um risco de desenvolvimento de cirrose hepática e de carcinoma hepatocelular (CHC) ^(1; 2; 3). A presença de replicação ativa com níveis séricos elevados de ADN de VHB parece ser o fator de maior impacto na progressão da doença, pela subsequente inflamação crónica que resulta em cirrose ^(1; 2).

Efetivamente, a maioria dos doentes desenvolve CHC na presença de cirrose, a qual é, por si só, um importante fator de risco neoplásico ^(2; 3). No entanto, doentes não cirróticos com infeção crónica por VHB parecem manter um risco aumentado de CHC ^(3; 4). Estudos apontam que a incidência anual de CHC em doentes com infeção por VHB é significativamente maior em doentes com cirrose, comparativamente aos outros sem cirrose (2,2 a 4,3 versus 0,1 a 0,8 casos por 100 indivíduos por ano) ⁽²⁾.

Para além da cirrose, outros fatores de risco estão associados a CHC, como género masculino, idade avançada, carga vírica elevada, genótipo C, antígeno HBe positivo, níveis elevados de antígeno HBs, coinfeção com outros vírus e história familiar de CHC ^(5; 6).

O presente artigo descreve um caso de CHC relacionado com infeção crónica por VHB numa mulher não cirrótica e na ausência de outro fator de risco evidente.

/ Descrição do caso

Mulher de 58 anos, caucasiana, autónoma nas atividades de vida diária e empregada de trabalho doméstico. Com história familiar de irmã com cirrose hepática alcoólica e vírica (VHB), mas sem antecedentes de CHC.

Antecedentes patológicos de tabagismo ativo, dislipidemia, hipotireoidismo, síndrome depressivo e distúrbio da ansiedade. Sem consumo de álcool ou outras substâncias aditivas.

Diagnóstico aos 47 anos de infeção crónica por VHB antígeno HBe negativo [antígeno de superfície (Atg HBs) positivo, anticorpo de superfície (Atc HBs) negativo, anticorpo do core (Atc HBc) e anticorpo Hbe (Atc Hbe) positivos, com antígeno Hbe (Atg Hbe) negativo]; com provável aquisição da infeção na infância. Sem determinação do genótipo disponível. Apresentava níveis de carga vírica de VHB sempre inferiores a 2.000 UI/mL. Sem alteração das enzimas hepáticas desde o início do seguimento. Sob vigilância ecográfica abdominal anual, sempre sem evidência de doença hepática. Elastografia hepática realizada em 2018 sem evidência de fibrose relevante (4,4 quilopascals). Determinação anual de alfa-fetoproteína (AFP) dentro dos valores da normalidade. Sem critérios para início de tratamento. Sem evidência de manifestações extra-hepáticas da infeção.

Sem coinfeção com outros vírus, incluindo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Vírus da Hepatite C (VHC) e Vírus da Hepatite D (VHD).

Apresentava-se medicada com estatina, levotiroxina e inibidor seletivo da recaptção de serotonina.

Em novembro de 2020, apresenta elevação dos níveis séricos de AFP (1136 ug/L, valores de referência para a normalidade inferiores a 7 ug/L). Sem sintomatologia associada, como dor abdominal, náuseas, vômitos, febre, astenia, anorexia, mialgias, artralguas, perda ponderal ou hipersudorese noturna. Exame objetivo sem achados de relevo. Restante controlo analítico dentro dos parâmetros da normalidade, com aspartato aminotransferase (AST) de 24 U/L (valores de referência de 10 a 30 U/L), alanina aminotransferase (ALT) de 16 U/L (valores de referência de 10 a 36 U/L), fosfatase alcalina de 66 U/L (valores de referência de 35 a 104 U/L), gama-glutamil transferase de 9 U/L (valores de referência de 6 a 39 U/L) e bilirrubina total de 0,34 mg/dL (valores de referência de 0,20 a 1,00 mg/dL). ADN de VHB positivo, mas com virémia inferior ao limiar de quantificação (10 UI/mL).

Tomografia computadorizada (TC) [Figura 1.] do abdómen realizada em fevereiro de 2021 com identificação de um nódulo hepático em localização subcapsular na vertente posterior do segmento VII, homogeneamente hipervascular e com 17 milímetros de maior diâmetro, com exibição de lavagem rápida do contraste; sem adenomegalias de critério volumétrico ou outros achados de relevo. Pela ausência de cirrose hepática, mesmo na presença de um nódulo suspeito e da elevação da AFP, em discussão de reunião de grupo multidisciplinar não foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo de CHC.



Figura 1 – Tomografia computadorizada demonstrando nódulo hepático em localização subcapsular na vertente posterior do segmento VII, com 17 milímetros de maior diâmetro, que exibiu lavagem rápida do contraste

Assim, e na impossibilidade de abordagem percutânea da lesão para execução de biópsia, foi planeada a realização de laparoscopia diagnóstica em abril de 2021, com necessidade de conversão para procedimento aberto por acesso muito posterior e complicado. Objetivação de fígado não cirrótico macroscopicamente, sem carcinomatose peritoneal visível; realizada resseção de uma lesão de cerca de um centímetro no segmento VII do lobo hepático direito, endurecida ao toque, com margem macroscópica livre. Exame histológico da lesão excisada com confirmação de carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado de padrão trabecular e sólido com áreas pouco diferenciadas, sem invasão vascular. Restante parênquima hepático sem aspetos de hepatite crónica ou cirrose.

Não houve necessidade de tratamento adjuvante à cirurgia, tendo permanecido em regime de vigilância clínica e imagiológica. Iniciou tratamento com tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg por dia em agosto de 2021, apresentando carga vírica indetetável desde novembro de 2021.

Após um ano de *follow-up*, apresenta ecografia e TC de controlo sem alterações de novo, com AFP de 1,4 ug/L.

/ Discussão

A doença hepática crónica e a cirrose continuam a ser os principais fatores de risco de CHC (7). Efetivamente, cerca de 90% dos casos de CHC nos países desenvolvidos ocorrem em doentes com cirrose (2). Em 50% dos casos, o CHC ocorre em doentes com infeção crónica por VHB, a qual é considerada um dos principais fatores de risco da neoplasia (2; 3; 6; 7). Ao fim de 20 a 30 anos de hepatite crónica por VHB, cerca de 20% a 30% dos doentes desenvolvem cirrose hepática e/ou CHC (8). Mesmo os doentes não cirróticos com infeção por VHB mantêm um risco aumentado de desenvolvimento de CHC (3; 4; 8; 9); no entanto, a incidência do tumor nestes indivíduos é diminuta, sendo inferior a 0,3% por ano (2; 4).

Na realidade, outros elementos parecem possuir algum impacto no desenvolvimento de CHC na presença de infeção crónica por VHB: fatores víricos (replicação vírica elevada, genótipo, duração da infeção, coinfeções com outros vírus), demográficos (género masculino, idade avançada, ascendência asiática ou africana, história familiar de CHC) e ambientais (exposição a tabaco ou álcool) (4; 5; 6; 10).

No entanto, o grau de risco exato para CHC em doentes não cirróticos não está claramente definido e pode ser difícil de avaliar (3). No caso clínico descrito, pela escassez de fatores de risco, não era expectável que a doente desenvolvesse CHC, pelo que parece importante discutir o papel de cada um destes fatores individualmente.

A hepatocarcinogénese na infeção por VHB tem sido extensamente analisada e vários fatores associados ao próprio vírus parecem estar implicados (6). O VHB é uma molécula de ADN

circular em cadeia dupla, com, pelo menos, 10 genótipos conhecidos (A-J) ⁽⁷⁾. Estes genótipos apresentam diferentes prevalências em todo o mundo, sendo os genótipos A e D mais comuns na Europa e no Médio Oriente, enquanto os genótipos B e C ocorrem frequentemente nos países asiáticos ^(7; 8). Vários estudos têm comprovado que o genótipo influencia o prognóstico da infeção; assim, os genótipos C e B estão mais frequentemente associados a hepatopatia severa, cirrose e CHC, possivelmente por apresentarem uma maior capacidade de replicação ^(4; 6; 7; 8). No entanto, dado que o genótipo não influencia a resposta ao tratamento com análogos dos nucleós(t)idos, a sua determinação não é realizada por rotina ⁽⁷⁾.

Os marcadores de infeção e/ou de replicação são indicadores importantes de risco de CHC, uma vez que o próprio vírus, através de mecanismos diretos e indiretos, promove o desenvolvimento do tumor ⁽⁸⁾. O ADN do VHB integra o genoma dos hepatócitos na maioria dos casos de infeção crónica, mesmo com níveis séricos de carga vírica indetectáveis, induzindo instabilidade cromossómica e dano genético, os quais precedem o desenvolvimento do carcinoma ^(1; 2; 9); assim, pode ocorrer integração aleatória do VHB em regiões próximas de genes oncogénicos, como *TERT*, *MLL4* e *CCNE1* ⁽⁸⁾. Por outro lado, algumas proteínas resultantes do genoma do vírus são também carcinogénicas ^(6; 8). Além disso, o ADN circular covalente fechado do VHB codifica várias proteínas, incluindo o Atg HBs, o antigénio do core (Atg HBe) e o Atg HBe, as quais parecem promover o desenvolvimento de neoplasias através da alteração das vias que controlam o ciclo celular nos hepatócitos ⁽⁸⁾.

Na verdade, a infeção crónica por VHB é um fator de risco independente para CHC, uma vez que níveis séricos do ADN do VHB superiores a 10⁵ UI/mL estão associados a um risco três vezes superior de desenvolvimento de CHC aos 10 anos, comparativamente a cargas víricas mais baixas ^(2; 7). Ainda assim, estes não são os únicos marcadores associados a um maior risco de CHC; doentes com Atc HBe positivo isolado parecem permanecer em risco de desenvolvimento da neoplasia ⁽⁷⁾.

Determinados fatores relacionados com o hospedeiro também influenciam o risco de desenvolvimento de CHC ⁽⁸⁾. Um estudo recente, por exemplo, demonstrou uma incidência de CHC em doentes com idades compreendidas entre os 30 e os 39 anos de apenas 197 casos por 100 000 por ano; no grupo etário dos 60 aos 69 anos, este número sobe para os 927 casos por 100 000 por ano ⁽⁸⁾. Além disso, a prevalência de CHC é mais elevada em indivíduos do género masculino, provavelmente por um potencial oncogénico hormonal ^(3; 4; 8).

Fatores genéticos do hospedeiro também parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de CHC ^(4; 5). Doentes com familiares em primeiro grau com história de CHC apresentam um maior risco de desenvolvimento do tumor, pelo que a vigilância de CHC nestes doentes está recomendada ^(2; 8). Pelo contrário, não existe evidência de que história familiar de cirrose hepática (na ausência de CHC) seja um fator de risco.

Além disso, a etnia do hospedeiro também influencia este risco, com uma maior incidência de CHC em doentes de ascendência asiática ou africana ^(5; 8). Este fenómeno poderá ser explicado pela maior prevalência de transmissão vertical do vírus nestas populações, a qual se traduz em infeções mais prolongadas ⁽⁸⁾. Além disso, determinados polimorfismos genéticos responsáveis pela tradução de interleucina-6 foram identificados em populações de origem chinesa, os quais parecem estar associados ao desenvolvimento de CHC em doentes com infeção por VHB ⁽⁸⁾.

A coinfeção por outros vírus, nomeadamente VIH, VHC e VHD, também está associada a um aumento do risco de desenvolvimento de CHC, possuindo um efeito aditivo ⁽⁴⁾. No entanto, não existem estudos que abordem e calculem adequadamente o risco de CHC em doentes com coinfeção por VHB e VHC ⁽⁴⁾.

A presença de síndrome metabólica em doentes com infeção por VHB, nomeadamente obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia com hipertrigliceridemia e hipertensão arterial, está associada a um risco aumentado de CHC ^(4; 5; 8; 11). Este risco pode ser explicado por um efeito sinérgico da diabetes e da obesidade com o vírus, com aumento da inflamação e do stress oxidativo e subsequente desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica ⁽⁸⁾. No entanto, é difícil avaliar a contribuição individual de cada um destes fatores ^(5; 6). Assim, para além do controlo dos fatores víricos, a aplicação de intervenções farmacológicas e/ou de alterações do estilo de vida podem ser importantes na redução do risco ⁽⁵⁾.

Por último, fatores ambientais também apresentam um papel importante na oncogénese de CHC ^(4; 8). Uma série de estudos clínicos demonstrou que o tabagismo e o etilismo crónicos são fatores de risco para CHC relacionado com infeção por VHB, sugerindo um efeito sinérgico para a ocorrência de lesão hepática de uma forma dosedependente ^(2; 5; 7; 8; 11). Na verdade, diversos componentes do tabaco são metabolizados e ativados como agentes carcinogénicos no fígado ⁽⁵⁾.

Atendendo à multitude de possíveis fatores de risco oncogénicos com efeito sinérgico e aditivo, torna-se complicado avaliar com exatidão o risco individual de cada doente e, dessa forma, determinar quem pode beneficiar de medidas de maior vigilância.

Na verdade, o rastreio de CHC nos doentes com infeção crónica por VHB, através da vigilância ecográfica ou por marcadores séricos, tem como objetivo a redução da mortalidade e a melhoria do prognóstico a longo prazo ^(7; 12). Efetivamente, a deteção precoce do tumor tem um impacto significativo no prognóstico destes doentes ^(2; 3; 7). Dado que cerca de 8% da população mundial tem infeção crónica por VHB, com variação geográfica importante, a aplicação das mesmas estratégias de rastreio de CHC a toda a população com VHB não é custo-efetiva ou comportável a longo prazo ^(4; 7; 12; 13).

Com efeito, a vigilância de CHC deve ser realizada em grupos que apresentem uma incidência da neoplasia de 0,2% por ano ^(3; 7; 13).

Assim, é de salientar que, mesmo que a vigilância ecográfica não esteja indicada no início do seguimento, esta poderá ser recomendada posteriormente, de acordo com a evolução da doença ⁽³⁾.

Desta forma, o rastreio de CHC em doentes com infeção crónica por VHB está recomendado apenas em populações selecionadas ^(2; 3; 7). A *American Association of the Study of Liver Disease* (AASLD), por exemplo, recomenda este rastreio apenas em indivíduos de ascendência asiática ou de raça negra, com história familiar de CHC, com coinfeção por VHD e/ou com evidência de fibrose ou cirrose hepática ^(3; 7). Deste modo, a vigilância ecográfica na maioria dos doentes não cirróticos vai depender de uma avaliação de risco individual ^(2; 3).

Vários modelos preditivos do risco têm sido desenvolvidos, baseados principalmente em estudos realizados em populações asiáticas, mas nenhum apresenta aplicação universal ^(3; 7; 12). Em particular, é de referir o *score* de risco *PAGE-B*, o único validado para a população europeia caucasiana, que conjuga idade, género e contagem plaquetária ^(6; 12; 14). Salienta-se que, aplicando o *score PAGE-B*, a doente descrita não apresentaria risco de desenvolvimento de CHC.

O rastreio de CHC em doentes com infeção por VHB pode ser realizado através de modalidades imagiológicas e/ou marcadores séricos, independentemente da presença de cirrose hepática ^(7; 11). Os exames imagiológicos incluem ecografia abdominal, TC e ressonância magnética (RM) com contraste. A sensibilidade da ecografia para deteção de CHC varia entre 35% e 84%, sendo dependente quer do operador, quer do tamanho do tumor; a especificidade é geralmente superior a 90% ⁽²⁾. No entanto, o diagnóstico de CHC nos doentes sem cirrose hepática continua a ser desafiante, muitas vezes pela ausência de critérios diagnósticos imagiológicos concretos. Na verdade, está recomendada, por norma, a realização de biópsia do nódulo hepático em indivíduos que não apresentem cirrose ^(2; 3; 11).

A AFP é uma α -1-globulina plasmática, produzida pelo saco vitelino e pelo fígado fetal, cujos níveis séricos diminuem gradualmente após o nascimento ⁽⁸⁾. Esta proteína não parece desempenhar nenhuma função específica nos adultos saudáveis, mas é o biomarcador proteico mais utilizado para o rastreio de CHC ^(7; 8). O aumento desta proteína ocorre na presença de hepatite aguda, de alguns tumores do endométrio e de CHC, pelo que a sua sensibilidade para o rastreio de CHC varia de 21% a 64% e a sua especificidade de 82% a 93% ^(7; 8; 14). Além disso, o grau de elevação dos níveis plasmáticos de AFP correlaciona-se com o tamanho do tumor, a invasão da veia porta, a resposta à terapêutica e a possibilidade de recorrência de CHC após tratamento, pelo que possui um importante valor prognóstico ^(7; 8). No entanto, desconhece-se o verdadeiro valor prognóstico da AFP em doentes não cirróticos, pelo que mais estudos são

necessários ⁽¹⁵⁾. Assim, apesar de a doente descrita ter apresentado valores séricos substancialmente elevados de AFP, os quais foram o primeiro indício para o diagnóstico de CHC, não é possível afirmar que este grau de elevação possa estar associado a um mau prognóstico a longo prazo.

Certos análogos dos nucleós(t)idos, como o TDF, o tenofovir alafenamida (TAF) e o entecavir (ETV), estão atualmente aprovados para o tratamento de doentes com hepatite crónica por VHB ⁽⁵⁾. A longo prazo, este tratamento parece reduzir eficazmente a inflamação hepática, revertendo a evolução da fibrose e reduzindo a incidência de CHC ^(1; 5; 10). Porém, este efeito é mais importante nos doentes com cirrose hepática estabelecida ⁽⁷⁾. Neste sentido, por uma questão de custo-eficácia, o tratamento com terapêutica antivírica está recomendado nos doentes com cirrose se descompensada e nos doentes com cirrose compensada com níveis de ADN de VHB detetáveis ⁽¹⁾. No entanto, é de salientar que o tratamento não elimina completamente o risco de CHC, principalmente pelo impacto dos fatores de risco que não estão diretamente relacionados com o vírus ^(5; 12).

Em conclusão, a infeção por VHB, mesmo sob aparente controlo virológico, é um fator de risco substancial para o desenvolvimento de CHC. Além disso, múltiplos fatores do próprio hospedeiro contribuem para este risco, cujo papel individual continua a ser estudado. Assim, a ausência de hepatopatia crónica ou cirrose não deve ser motivo para desconsiderar a realização de rastreio de CHC nestes doentes, aos quais devem ser aplicados *scores* para estratificação do risco.

Deste modo, a criação de modelos mais complexos de identificação do risco, que incorporem fatores víricos, individuais e marcadores séricos, deve ser uma prioridade, para que seja possível determinar se os protocolos de vigilância atualmente em vigor são suficientemente fiáveis em doentes sem cirrose hepática.

Com a descrição do caso apresentado, o qual constitui um fenómeno raro, os autores pretendem alertar para o risco de CHC em doentes não cirróticos com infeção crónica por VHB. Apesar da presença de fatores de risco cardiovasculares, como idade, dislipidemia e tabagismo ativo, a doente apresentava um controlo virológico adequado aquando do diagnóstico de CHC, sem necessidade de terapêutica antivírica. Por outro lado, a história familiar de cirrose hepática, na ausência de CHC, não está estudada como fator de risco independente para o desenvolvimento do tumor, mas provavelmente não deve ser desvalorizada.

Efetivamente, segundo as indicações das sociedades europeia e americana, a doente descrita não apresentaria nenhum critério para vigilância de CHC. No entanto, a realização deste rastreio permitiu um diagnóstico precoce do tumor, o que poderá, muito provavelmente, ter um impacto favorável no prognóstico a longo prazo da doente.

/ Bibliografia

1. Gao X, Yang HI, Trinh H, Jeonga D, Lie J, Zhangf J, Lea A, Hoanga J, Nguyena P, Henrya L, Nguyena MH. Antiviral therapy and hepatocellular carcinoma risk in hepatitis B patients with cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology Et Hepatology*. 2019; 32:1207-11.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018; 69:182-236.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 2:723-50.
4. El-Serag H. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142:1264-73.
5. Li W, Deng R, Liu S, Wang K, Sun J. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy: The emerging role of non-viral risk factors. *Liver International*. 2020; 40:2316-25.
6. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Pathogenic Role of Viral Factors. *J Chin Med Assoc*. 2007; 70:141-5.
7. Balogh J, Victor III D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour Jr HP. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2016; 3:41-53.
8. Pandyarajan V, Govalan R, Yang JD. Risk Factors and Biomarkers for Chronic Hepatitis B Associated Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Mol*. 2021; 479(22).
9. Petruzzello, A. Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Related Hepatocellular Carcinoma. *The Open Virology Journal*. 2018;12:26-32.
10. Kulik, L., et al. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 156, 2019, Vol. 2.
11. Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garpis N, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Sakellariou S, Kykalos S, Tsourouflis G, Garpis A, Delladetsima I, Kontzoglou K, Kouraklis G. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23: 5282-94.
12. Lee H, Ahn SH. Prediction models of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22: 8314-21.
13. Thiele M, Gluud LL, Fialla AD, Dahl EK, Krag A. Large Variations in Risk of Hepatocellular Carcinoma and Mortality in Treatment Naive Hepatitis B Patients: Systematic Review with Meta-Analyses. *PLOS ONE*. 2014; 9(9).
14. Hees SV, Michielsen P, Vanwollegem T. Circulating predictive and diagnostic biomarkers for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22:8271-82.
15. Tian-Ming G, Bai DS, Qian JJ, Chen P, Jin SJ, Jiang GQ. Preoperative Alpha-Fetoprotein has no prognostic role in small hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients after surgical resection. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2021; 32:133-40.