

ETIOLOGIA CARCINOMULUI  
HEPATOCELULAR: ANALIZA  
RETROSPECTIVĂ DIN CADRUL  
SPITALULUI CLINIC REPUBLICAN  
„TIMOFEI MOȘNEAGA”

Eugen TCACIUC, Diana RUSNAC,  
Cătălin CONDREA, Cătălina OLARU-STĂVILĂ,  
Kalina BUGOR, Liudmila TOFAN-SCUTARU

Disciplina de gastroenterologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).33](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).33)

### Rezumat

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă principala formă de cancer hepatic primar și o cauză importantă de mortalitate la nivel global. Studiul își propune analiza factorilor etiologici ai CHC din cadrul Spitalului Clinic Republican (SCR) „Timofei Moșneaga” din Republica Moldova, în raport cu tendințele evidențiate în literatura internațională. A fost realizat un studiu observațional, retrospectiv cu analiza pacienților din cadrul SCR „Timofei Moșneaga”. Studiul a inclus 299 de pacienți internați în perioada 2017–2025, cu diagnostic confirmat de CHC. Datele au fost colectate din sistemul informațional SIAAM. Criteriile de selecție au inclus vârsta, sexul, etiologia, stadiul bolii hepatice. Rezultatele au fost comparate cu studiile internaționale, cu utilizarea motorului de căutare Google Academic și PubMed. Factorii etiologici predominanți au fost infecțiile virale: virusul hepatitei C (VHC) – 29,8%, virusul hepatitei B (VHB) – 17,4% și coinfecția/suprainfecția cu virusul hepatitei D (VHD) – 17%. Factorii non-virali, precum alcoolul și boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) au fost responsabili de 10,37% din cazuri. MASLD a fost identificată în 1,67% dintre cazuri, iar consumul de alcool în 8,7%. Aproximativ 89% dintre pacienți prezentau ciroză hepatică avansată clasele Child-Pugh B și C. Principala cauză a CHC în Republica Moldova continuă a fi etiologia virală, deși în țările occidentale se atestă o ușoară tranziție spre cea metabolică. Prevalența cirozei hepatice la momentul diagnosticului CHC reflectă nevoia stringentă de elaborare și implementare a unor programe eficiente de screening și detecție precoce.

**Cuvinte-cheie:** carcinom hepatocelular, hepatită virală, boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice, ciroză hepatică

### Summary

**Etiology of hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis from the „Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver cancer and a significant cause of global mortality. This study aims to analyze the etiological factors of HCC at the “Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital (RCH) in the Republic of Moldova, in relation to trends observed in international literature. A retrospective observational study was conducted by analyzing the cases of patients admitted to the RCH “Timofei Moșneaga.” The study included 299 patients hospitalized between 2017 and 2025 with a confirmed diagnosis of HCC. Data were collected from the SIAAM information system. Selection criteria included age, sex, etiology, and stage of liver disease. The results were compared with international

studies using Google Scholar and PubMed. The predominant etiological factors were viral infections: hepatitis C virus (HCV) – 29.8%, hepatitis B virus (HBV) – 17.4%, and hepatitis D virus (HDV) co-/superinfection – 17%. Non-viral factors, such as alcohol use and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), accounted for 10.37% of cases. MASLD was identified in 1.67% of cases and alcohol use in 8.7%. Approximately 89% of patients had advanced hepatic cirrhosis (Child-Pugh classes B and C). The primary cause of HCC in the Republic of Moldova remains viral etiology, although a gradual shift toward metabolic etiology is being observed in Western countries. The high prevalence of hepatic cirrhosis at HCC diagnosis highlights the urgent need for effective screening and early detection programs.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, hepatic cirrhosis

### Резюме

**Этиология гепатоцеллюлярной карциномы: ретроспективный анализ в республиканской клинической больнице имени Тимофея Мошняги**

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является основной формой первичного рака печени и одной из ведущих причин смертности в мире. Целью данного исследования является анализ этиологических факторов ГЦК в Республиканской клинической больнице (РКБ) имени Тимофея Мошняги в Республике Молдова, в сравнении с тенденциями, описанными в международной литературе. Было проведено ретроспективное наблюдательное исследование пациентов, госпитализированных в РКБ имени Тимофея Мошняги. В исследование вошли 299 пациентов, госпитализированных в период с 2017 по 2025 год с подтвержденным диагнозом ГЦК. Данные были собраны из информационной системы SIAAM. Критерии отбора включали возраст, пол, этиологию и стадию заболевания печени. Результаты сравнивались с международными исследованиями с использованием поисковых систем Google Scholar и PubMed. Преобладающими этиологическими факторами были вирусные инфекции: вирус гепатита С (ВГС) – 29,8%, вирус гепатита В (ВГВ) – 17,4% и ко-/суперинфекция вирусом гепатита D (ВГД) – 17%. Невирусные факторы, такие как алкоголь и стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией (MASLD), составили 10,37% случаев. MASLD был выявлен в 1,67% случаев, а употребление алкоголя – в 8,7%. Около 89% пациентов имели выраженный цирроз печени классов В и С по Чайлд-Пью.

*Основной причиной ГЦК в Республике Молдова остаётся вирусная этиология, несмотря на тенденцию к увеличению метаболической этиологии в западных странах. Высокая распространенность цирроза печени на момент постановки диагноза ГЦК подчёркивает острую необходимость разработки и внедрения эффективных программ скрининга и раннего выявления.*

*Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, вирусный гепатит, стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией, цирроз печени*

## Introducere

Carcinomul hepatocelular (CHC) este cel mai frecvent tip de cancer hepatic primar, reprezentând 80–90% din totalul neoplaziilor hepatice și constituie o importantă cauză de mortalitate prin cancer la nivel global [25]. Acesta ocupă al treilea loc dintre cauzele de deces prin cancer în lume, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 18% [20]. Tendințele recente în epidemiologia CHC relevă o tranziție ușoară în direcția etiologiei non-virale, motivată fiind de implementarea programelor globale de vaccinare împotriva virusului hepatitei B (VHB), tratamentelor antivirale eficiente și eforturilor de eliminare a hepatitelor virale. Pe când creșterea consumului de alcool, a obezității și a diabetului zaharat tip 2 la nivel mondial au dus la o incidență sporită a bolii hepatice asociată consumului de alcool (BHACA) și a bolii ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) [9].

Principalele etiologii ale CHC sunt hepatitele virale, consumul de alcool, MASLD și alți factori etiologici regionali.

Infecțiile cronice cu virusurile hepatitei B și C rămân, în ansamblu, cei mai importanți factori cauzali ai CHC. Împreună, hepatitele cronice virale B și C sunt responsabile pentru aproximativ 70–80% din totalul cazurilor de CHC la nivel mondial [29]. De exemplu, în 2018 se estimau circa 360.000 de cazuri noi de CHC atribuite infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB), echivalentul a 55% din totalul global al cazurilor, în timp ce infecția cu virusul hepatitei C (VHC) era responsabilă pentru aproximativ 160.000 de cazuri, ceea ce constituie circa 24% [2]. Persistența infecției cu VHB sau VHC este raportată la peste 80% din pacienții cu CHC la nivel global, evidențiind rolul central al hepatitelor virale cronice în carcinogeneza hepatică [8].

Mecanismul principal prin care VHB și VHC duc la CHC este dezvoltarea cirozei hepatice (CH) pe termen lung. Într-adevăr, CH – indiferent de cauză este prezentă în 80–90% dintre cazurile de CHC [30].

Consumul cronic și excesiv de alcool constituie o cauză majoră de hepatită alcoolică și CH asociată consumului de alcool, patologii care pot progresa către CHC. La nivel global se estimează că approxi-

mativ 13–20% din cazurile de CHC pot fi atribuite consumului cronic de alcool [7]. Proporția variază însă regional, în Europa și unele regiuni din America de Nord, alcoolul face concurență hepatitelor virale pe post de etiologie principală. Studii efectuate în Italia și Statele Unite ale Americii (SUA) sugerează că etiologia alcoolică ar putea fi responsabilă de 30–45% din cazurile de CHC la aceste populații, depășind alte cauze în zonele respective. De altfel, la nivel mondial, aproximativ o treime din cazurile de ciroză hepatică, principalul precursor al CHC sunt asociate consumului de alcool, ponderea fiind cea mai ridicată în Europa [15, 28]. Astfel, controlul consumului nociv de alcool reprezintă o componentă esențială în strategia de prevenire a CHC.

O evoluție epidemiologică remarcabilă în ultimele decenii este creșterea incidenței CHC de etiologie MASLD, asociată cu alte manifestări ale disfuncției metabolice precum obezitatea și diabetul zaharat de tip 2. La nivel global, ponderea cazurilor de CHC asociate MASLD este încă relativ modestă și a constituit aproximativ 5–6% din totalul de cazuri în 2019, însă este în continuă creștere [26]. În țările occidentale înalt dezvoltate, MASLD a devenit una dintre cauzele cu cel mai rapid spor printre etiologiile CHC [24]. De exemplu, în SUA MASLD și astăzi reprezintă cea mai importantă indicație pentru transplantul hepatic la pacienții cu CHC, tendință similară observându-se în Europa și anumite țări asiatice [9, 27].

Profilul pacienților cu CHC cauzat de MASLD prezintă un șir de particularități comparativ cu cei de etiologie virală: tind să fie mai vârstnici, cu indice de masă corporală mai mare, cu rate mai crescute de diabet zaharat tip 2, hipertensiune și dislipidemie [23]. Un aspect notabil este că spre deosebire de CH de etiologie virală sau BHACA, CHC asociat MASLD poate surveni chiar și în absența cirozei constituite, deși, în majoritatea cazurilor este prezentă cel puțin fibroză avansată, ceea ce complică strategia de supraveghere a acestor pacienți [9, 22].

În anumite regiuni, factorii de mediu și genetici contribuie suplimentar la carcinogeneza hepatică. Expunerea alimentară cronică la aflatoxină – o toxină produsă de fungii *Aspergillus* în cereale și oleaginoase depozitate inadecvat reprezintă un factor cauzal important pentru CHC în mod special în zonele din Africa Subsahariană și Asia de Sud-Est [6]. La nivel global se estimează că aflatoxina ar putea fi responsabilă de un procent semnificativ de cazuri de CHC, corespunzător 5–28%, în funcție de nivelul expunerii regionale. Cele mai multe cazuri atribuibile acestui agent fiind înregistrate în regiunile cu prevalență ridicată atât a infecției VHB, cât și a contaminării alimentelor cu aflatoxine [13].

Dintre cauzele mai rare de CHC se remarcă cirozele asociate unor boli ereditare sau autoimune, precum hemocromatoza ereditară. Aceasta determină CH și conferă un risc foarte înalt de CHC. 20–45% dintre pacienții cu hemocromatoză și CH dezvoltă CHC [14].

Identificarea și înțelegerea distribuției acestor etiologii ale carcinomului hepatocelular atât la nivel global, cât și regional sunt esențiale pentru implementarea unor strategii eficiente de prevenție, depistare precoce și tratament adaptate contextului epidemiologic specific fiecărei populații.

**Scopul** acestui studiu este realizarea unei analize retrospective a pacienților diagnosticați cu CHC în cadrul Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în vederea identificării principalilor factori etiologici și comparării acestor date cu cele raportate în literatura internațională de specialitate.

## Materiale si metode

S-a efectuat un studiu observațional, retrospectiv cu analiza pacienților din cadrul Spitalului Clinic Republican (SCR) „Timofei Moșneaga”, externați cu diagnosticul de CHC (Cod CIM C22.0) în perioada 07.2017 – 05.2025.

În urma analizei au fost identificați 299 de pacienți cu acest diagnostic, acesta din urmă fiind criteriul principal de includere în studiu. Selecția pacienților a fost realizată cu ajutorul programului de operare al SCR „Timofei Moșneaga” – SIAAM. Distribuția pe secții: 232 de pacienți au fost din secția Hepatologie, 5 din secția Gastroenterologie, 49 pacienți din secția Chirurgie Hepatobiliopancreatică, 2 pacienți din Chirurgie generală, 3 pacienți din Chirurgie Viscerală, Abdominală și Endocrină, 1 pacient din Chirurgie Colorectală, 2 pacienți din Chirurgie Septică, 1 pacient din secția Nefrologie, 3 pacienți din secția Terapie generală cu alergologie și un pacient din secția Reumatologie. Datele colectate au fost introduse în programul Microsoft Excel, fiind cercetați parametrii: vârsta, sexul, etiologia, stadiul bolii (hepatită sau CH clasele Child-Pugh).

Concomitent, din aceeași perioadă 2017-2025 a fost cercetată literatura de specialitate internațională și locală, utilizând motorul de căutare Google Scholar, baza de date PubMed. După o analiză minuțioasă a articolelor au fost incluse 30 referințe bibliografice.

## Rezultate

Principalii factori de risc raportați pentru cei 299 pacienți incluși în studiu au fost: infecția cu VHC – 29,77% (89) din cazuri, infecția cu VHB – 17,39% (52), coinfecția VHB + VHD – 17,06% (51), alcoolică – 8,7% (26), infecția virală mixtă VHB + VCH – 7,69%

(23), virală mixtă VHB + VHD + VHC – 2,01% (6) și 1,67% (5) pacienți cu MASLD. Alte 15,71% (47) cazuri au implicat combinații multiple de factori etiologici incluzând consumul cronic de alcool și infecția virală: VHB, VHC, VHD.

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat într-un interval larg, cu o vârstă medie de 62,05 ani. Distribuția pe grupe de vârstă a evidențiat o predominanță a pacienților vârstnici, cei peste 61 de ani reprezentând 56,52% (169). Următoarea categorie ca frecvență a fost grupa de vârstă 51–60 ani, cu 34,45% (103), în timp ce doar 9,03% (27) dintre pacienți au avut vârste cuprinse între 30 și 50 de ani.

Din totalul pacienților incluși în studiu, majoritatea au fost de sex masculin, reprezentând 76,25% (228) din eșantion, în timp ce pacienții de sex feminin au constituit 23,75% (71).

Repartiția conform stadiilor evolutive Child-Pugh indică majoritar boli hepatice avansate: clasa C – 42,14% (126) din pacienți, clasa B – 33,11% (99), clasa A – 13,71% (41). La 11,04% (33) pacienți, CHC s-a dezvoltat pe fundalul hepatitei cronice, fără ciroză.

## Discuții

Profilul etiologic al CHC diferă substanțial între regiuni și se află într-o perioadă de tranziție epidemiologică.

Infecția cu VHB rămâne principala cauză de CHC la nivel global datorită endemicității în Asia și Africa. Se estimează că peste 50% din cazurile de CHC mondial sunt atribuite infecției cronice cu VHB [5]. Studii efectuate în China arată că infecția cu VHB este implicată în 84% din cazurile de CHC [12]. În contrast, în Europa și America de Nord prevalența infecției VHB este mult mai mică în rândul pacienților cu CHC, datorită vaccinării și tratamentelor antivirale. În cadrul unei cercetări recente din Spania infecția cu VHB a fost responsabilă doar pentru 4,5% din cazurile de CHC [19]. Deopotrivă în SUA infecția VHB contribuie la 5–15% dintre cazurile de CHC anual [11]. Coinfecția/suprainfecția cu VHD este raportată rareori în calitate de entitate aparte în marile cohorte occidentale, deoarece apare doar la o fracțiune a purtătorilor de VHB. Pe când în studiul efectuat, coinfecția/suprainfecția cu HDV a constituit 17% și sugerează o particularitate regională. Istoric anumite zone din Europa de Est, Orientul Mijlociu și bazinul mediteranean au avut în trecut rate mai mari de infecție cu VHD.

Infecția cu VHC a fost un factor major de risc pentru CHC în ultimele decenii, mai ales în Europa și America de Nord. Cronologic, în jurul anului 2010 VHC era responsabil de o proporție importantă de CHC în Occident, constituind 30–50% din cazuri în

SUA [1]. În cercetarea realizată circa 30% din pacienții cu CHC au avut drept etiologie infecția cu VHC, ceea ce corespunde valorilor din literatură pentru Europa de Est din ultimele decenii. Cu toate acestea, studiile epidemiologice curente arată un declin al ponderii VHC datorită succesului terapiei antivirale cu acțiune directă (DAA) utilizate după anul 2015. Un studiu efectuat în Spania în anul 2022 arată regresia cazurilor de CHC legate exclusiv de VHC scăzând la 17,3% [19].

VHC este în retragere ca factor de risc dominant în multe regiuni datorită tratamentului antiviral, ce a scăzut substanțial rata CHC apărut de novo, deși nu eliminat-o complet. Pe lângă aceasta, rămâne un contributor semnificativ de dezvoltare al cancerului hepatic chiar și după obținerea răspunsului virologic susținut [16]. Vaccinarea în masă și tratamentele antivirale reduc treptat incidența CHC cu pași mai rapizi în rândul populațiilor unde aceste programe au acoperire mare, comparativ cu țările care nu dispun de resursele corespunzătoare [10].

Alcoolul este un carcinogen hepatic independent, cât și acționând sinergic cu alți factori virali sau metabolici. În Europa, acesta a devenit în ultimii ani cauza principală de patologie hepatică ce duce la CHC, fiind responsabil de dezvoltarea a jumătate din neoplaziile hepatice. Un studiu din anul 2022 efectuat în Spania indică alcoolul implicat în 55% din cazurile de CHC, fie ca etiologie unică 29,9%, sau în combinație cu alți factori – 25% cazuri [19]. În studiul efectuat, consumul cronic de alcool ca factor de risc individual reprezintă 8,7% și 15,71% din cazuri au implicat combinații multiple de factori, incluzând consumul cronic de alcool și etiologia virală, ceea ce reprezintă o valoare mai mică comparativ cu studiile europene. Acest fenomen fiind explicat prin incidența relativ mai crescută a infecțiilor virale în Republica Moldova față de țările occidentale.

MASLD face parte din noua generație de factori cauzali ai CHC, cu predilecție în țările dezvoltate în care prevalența obezității și diabetului zaharat este în continuă creștere. Un studiu monoinstituțional japonez a raportat că proporția de CHC non-viral a crescut de la 26% în 2009 la 46% în 2018 [16]. Cel mai spectaculos exemplu vine din America Latină. În 2017, virusurile, în mod special VHC erau cauza principală a CHC în America de Sud, constituind 48%, VHB – 14%, consumul de alcool – 22% și MASLD doar 9% [3]. Pe când datele colectate în 2019–2021 din 6 țări sud-americane arată predominarea MASLD în calitate de cauză principală a CHC- 37%, depășind atât VHC – 21%, VHB – 12% și consumul de alcool – 17% [4]. Această tranziție a ponderii CHC spre etiologia metabolică reflectă o tendință epidemio-

logică globală îngrijorătoare. Pe măsură ce infecțiile virale sunt controlate, povara obezității, diabetului și bolii ficatului gras generează tot mai multe cancere hepatice [21].

Stadiul evolutiv al bolii cronice hepatice la momentul diagnosticării CHC diferă în funcție de eficiența programelor de supraveghere și de resursele medicale. În țările cu programe de screening bine organizate, precum Japonia, Europa de Vest, majoritatea pacienților sunt depistați în clasa Child-Pugh A a CH. Situația este similară în cohorte vestice sau asiatice cu supraveghere activă, unde circa jumătate dintre pacienți sunt diagnosticați cu boala hepatică cronică avansată compensată (cACLD) [18]. În regiunile fără screening eficient, pacienții ajung la momentul diagnosticului CHC în stadii depășite ale CH. Un studiu din Madagascar a constatat că 100% dintre pacienți aveau CH la momentul diagnosticării CHC, distribuția fiind cu stadiul evolutiv Child-Pugh A- 9,5%, clasa Child-Pugh B- 54,8% și clasa Child-Pugh C- 35,7% [17].

## Concluzii

În cohorta cercetată, ce a inclus 299 de pacienți cu CHC, profilul etiologic este dominat de factorii virali în 64% cazuri. Acest rezultat este similar situației epidemiologice din Europa de Est și Asia Centrală de acum un deceniu, unde povara infecției cu VHC a fost mai mare, iar coinfectia/suprainfecția cu VHD constituia o raritate. Deopotrivă, ponderea factorilor non-virali, precum consumul de alcool și MASLD ce a reprezentat în cadrul studiului nostru doar 10,37% de cazuri este mai mică comparativ cu tendințele vestice actuale, unde poate depăși 50%. Rezultatele evidențiază faptul că Republica Moldova se află încă într-o etapă epidemiologică în care hepatitele virale reprezintă principala cauză a CHC. Totuși, având în vedere impactul tratamentelor antivirale asupra reducerii prevalenței VHC este de așteptat ca în anii următori MASLD și consumul excesiv de alcool să capete un rol tot mai important în structura etiologică a bolii, însă ritmul acestei tranziții diferă regional.

Ce ține de stadiul bolii în care au fost diagnosticați pacienții cu CHC, distribuția din cadrul studiului efectuat indică aproximativ 89% pacienți în stadiul de ciroză hepatică decompensată, fiind cu funcția hepatică sever alterată. Este o situație mai apropiată de realitatea țărilor fără un program sistematic de supraveghere al pacienților cu CH. Identificarea a aproximativ 11% de cazuri de CHC în stadiu de hepatită este totuși remarcabil, având în vedere că CHC în majoritatea cazurilor apare pe ficat cirotic.

## Bibliografie

1. AXLEY, P., AHMED, Z., RAVI, S. et al. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: a narrative review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2018, vol. 6, nr. 1, pp. 79–84. ISSN 2225-0719. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00067>.
2. DE MARTEL, C., GEORGES, D., BRAY, F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, 2020, vol. 8, nr. 2, pp. e180–e190. ISSN 2214-109X. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7).
3. DEBES, J. D., CHAN, A. J., BALDERRAMO, D. et al. Hepatocellular carcinoma in South America: evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver International*, 2018, vol. 38, nr. 1, pp. 136–143. ISSN 1478-3231. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13502>.
4. FARAH, M., ANUGWOM, C., FERRER, J. D. et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: A report from the South American liver research network. *Annals of Hepatology*, 2023, vol. 28, nr. 2, art. 100876. ISSN 1665-2681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100876>.
5. GARRIDO, D., BLOCK, P., LIN, S. et al. Survival disparity between antiviral-treated and antiviral-naïve patients who develop their first HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Archives of Gastroenterology Research*, 2021, 2, pp. 86–94. ISSN 2692-5427. <https://doi.org/10.33696/Gastroenterology.2.033>
6. GHEORGHE, L., IACOB, S., IACOB, D. G. et al. The Romanian national programme for the surveillance and control of viral hepatitis: a call to action. *Frontiers in Public Health*, 2021, vol. 9, art. 683719. ISSN 2296-2565. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.683719>.
7. HUANG, D. Q., SINGAL, A. G., KONO, Y. et al. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metabolism*, 2022, vol. 34, nr. 7, pp. 969–977. e2. ISSN 1550-4131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.015>.
8. ISMAIL, B.E.S., CABRERA, R. Management of liver cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Chinese Clinical Oncology*, 2013, 2, pp. 34. ISSN 2304-3873. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3873.2013.09.03>
9. KIM, D.Y. Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. *Journal of Liver Cancer*, 2024, 24, pp. 62–70. ISSN 2288-8128. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.03.13>
10. KOBAYASHI, M., SUZUKI, F., FUJIYAMA, S. et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *Journal of Medical Virology*, 2017, vol. 89, nr. 3, pp. 476–483. ISSN 0146-6615. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.24647>.
11. LEE, D., YANG, J.D., CHAITEERAKIJ, R. et al. Hepatitis viruses: Hepatocellular carcinoma. *Viral Infections of Humans*. New York: Springer, 2023, pp. 1–36.
12. LIN, J., ZHANG, H., YU, H. et al. Epidemiological characteristics of primary liver cancer in mainland China from 2003 to 2020: A representative multicenter study. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12. ISSN 2234-943X. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.906778>
13. LIU, Y., WU, F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: A risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118, pp. 818–824. ISSN 0091-6765. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901388>
14. LLOVET, J.M., KELLEY, R.K., VILLANUEVA, A. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021, 7, pp. 1–28. ISSN 2056-676X. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
15. MORGAN, T.R., MANDAYAM, S., JAMAL, M.M. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127, pp. S87–S96. ISSN 0016-5085. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.020>
16. NAGAOKI, Y., HYOGO, H., ANDO, Y. et al. Increasing incidence of non-HBV- and non-HCV-related hepatocellular carcinoma: Single-institution 20-year study. *BMC Gastroenterology*, 2021, 21, p. 306. ISSN 1471-230X. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01884-5>
17. RAKOTOZAFINDRABE, A.L.R., RAZAFINDRAZOTO, C.I., LAINGONIRINA, D.H.H. et al. Demographic, clinical and aetiological characteristics of patients with hepatocellular carcinoma followed between 2012 and 2017 at University Hospital Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar. *Ecancer-medicalscience*, 2022, 16. ISSN 1754-6605. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1466>
18. RICH, N.E., MURPHY, C.C., YOPP, A.C. et al. Sex disparities in presentation and prognosis of 1110 patients with hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 52, pp. 701–709. ISSN 1365-2036. <https://doi.org/10.1111/apt.15917>
19. SALA, M., PASCUAL, S., ROTA ROCA, M.R. et al. Evolving epidemiology of HCC in Spain. *JHEP Reports*, 2025, 7, p. 101336. ISSN 2589-5559. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101336>
20. SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., FUCHS, H. E. et al. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2022, vol. 72, nr. 1, pp. 7–33. ISSN 0007-9235. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
21. SINGH, S.P., MADKE, T., CHAND, P. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2025, 15, p. 102446. ISSN 0973-6883. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.102446>
22. STINE, J. G., WENTWORTH, B. J., ZIMMET, A. et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2018, vol. 48, nr. 7, pp. 696–703. ISSN 0269-2813. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14941>.
23. TAN, D. J. H., NG, C. H., LIN, S. Y. et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 2022, vol. 23, nr. 4, pp. 521–530. ISSN 1470-2045. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00672-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00672-6).
24. TOH, M. R., WONG, E. Y. T., WONG, S. H. et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2023, vol. 164, nr. 4, pp. 766–782. ISSN 0016-5085. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.11.022>.
25. VILLANUEVA, A., et al. Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 2019, vol. 380, nr.

- 15, pp. 1450–1462. ISSN 0028-4793. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>.
26. YANG, J., PAN, G., GUAN, L. et al. The burden of primary liver cancer caused by specific etiologies from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels. *Cancer Medicine*, 2022, vol. 11, nr. 6, pp. 1357–1370. ISSN 2045-7634. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.4525>.
27. YOUNOSSI, Z., STEPANOVA, M., ONG, J. P. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019, vol. 17, nr. 4, pp. 748–755.e3. ISSN 1542-3565. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>.
28. ZENG, R.W., ONG, C.E.Y., ONG, E.Y.H. et al. Global prevalence, clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of alcohol-associated hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2024, 22, pp. 2394–2402. ISSN 1542-3565. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.026>
29. ZHANG, X., GUAN, L., TIAN, H. et al. Risk factors and prevention of viral hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11. ISSN 2234-943X. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.686962>
30. ZHOU, D.-Q., LIU, J.-Y., ZHAO, F. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A comprehensive analysis from a decade-long study. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2024, 16, pp. 4625–4635. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i12.4625>

Autor corespondent:

**Cătălin Condrea**, medic rezident anul III,  
Disciplina de gastroenterologie,  
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,  
tel.: +37369 917 389  
e-mail: [condrea.catalin.ivan@gmail.com](mailto:condrea.catalin.ivan@gmail.com)