LUCIANA OBA ONISHI KIKUCHI

**Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma
hepatocelular pequeno**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica
Orientador: Prof. Dr. Flair José Carrilho

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kikuchi, Luciana Oba Onishi

Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular pequeno /
Luciana Oba Onishi Kikuchi. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica.

Orientador: Flair José Carrilho.

Descritores: 1.Sobrevida 2.Carcinoma hepatocelular 3.Diagnóstico precoce

USP/FM/SBD-252/07

Dedicatória

À minha família,
obrigada pelo apoio e carinho.

Agradecimentos

Gostaria de dedicar esta tese a todas as pessoas envolvidas e que me ajudaram a concluí-la.

Meus sinceros agradecimentos aos pacientes do Ambulatório de Hepatologia, que contribuem para o nosso crescimento profissional e para o desenvolvimento científico.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Flair José Carrilho, é um prazer ter um chefe como o senhor, que prioriza a relação com o paciente, valoriza e reconhece nossos esforços e está sempre empenhado em melhorar nossas condições de ensino, pesquisa e assistência médica. Espero que continuemos trabalhando juntos por muitos anos, para que eu possa aprender sempre mais.

À amiga Dra. Denise C. Paranaguá-Vezozzo, que foi uma das grandes responsáveis por esta tese. O seu apoio e carinho desde o início foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Aos assistentes, colegas e residentes da Gastroenterologia: Dra. Suzane Kioko Ono-Nita, Dra. Marta Mitiko Deguti, Dr. Alberto Queiroz Farias, Dr. Eduardo Rachid Cançado, Dra. Cláudia de Oliveira Marques, Dr. Celso Eduardo Lourenço Matielo, Dra. Regiane Saraiva de Souza Melo Alencar, Dra. Claudia Megumi Tani, Dr. Tarciso Daniel, Dr. Fabrício Guimarães de Souza e Dra Maria Luiza Novas.

À amiga e companheira de ambulatório Dra. Aline Lopes Chagas, que esta dissertação seja somente a concretização inicial dos nossos futuros projetos na área de carcinoma hepatocelular

Ao Dr. Venâncio A. F. Alves, ao Dr. Evandro S. de Mello e ao Dr. Luiz Caetano da Silva, os quais, com suas críticas construtivas nas reuniões de quinta-feira, enriqueceram muito este trabalho.

Às secretárias Fátima Gomes, Cláudia de Arruda e Fabiana Renata Soares Bispo, que sempre me auxiliaram e se desdobraram para contribuir para a finalização desta tese.

Aos funcionários do Ambulatório de Gastroenterologia, de Hepatologia e de Transplante Hepático, que nos permitem trabalhar com mais conforto e agilidade.

Ao projeto de Hepatologia-Hepatites/Câncer, sob os auspícios da *Alves de Queiroz Famil Fundy for Research*, pelo auxílio à realização desta pesquisa.

Não poderia de deixar de agradecer à minha Faculdade de origem (Universidade Estadual de Londrina) e aos professores que contribuíram para a minha formação de graduação como médica. Agradeço também aos amigos e colegas com quem partilhei a residência médica na Escola Paulista de Medicina.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Epidemiologia do Carcinoma Hepatocelular (CHC)	02
1.2 Fatores de risco do CHC	04
1.2.1 Cirrose Hepática	04
1.2.2 Vírus da Hepatite B	06
1.2.3 Vírus da Hepatite C	08
1.2.4 Álcool	09
1.2.5 Aflatoxina	11
1.2.6 Outros	12
1.3 Aumento da Incidência do CHC	14
1.4 Mortalidade do CHC	15
1.5 Diagnóstico do CHC Pequeno	16
1.5.1 Papel do Rastreamento do CHC	16
1.5.2 Marcadores Sorológicos	17
1.5.3 Métodos de Imagem	19
1.5.4 Intervalo do Rastreamento	20
1.6 CHC Pequeno	21
1.7 Tratamento do CHC	22
1.7.1 Ressecção Cirúrgica	23
1.7.2 Transplante Hepático	23
1.7.3 Terapias Ablativas Locais	24
1.7.4 Quimioembolização	26
1.8 Situação do manejo do CHC no nosso serviço	26
2 OBJETIVOS	28
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
3.1 Ética	31
3.2 Desenho do Estudo	31
3.3 Casuística	32
3.3.1 Critérios de Inclusão	34
3.3.2 Critérios de Exclusão	34

3.4	Análise da Sobrevida	36
3.4.1	Obtenção de Dados Clínicos	37
3.4.2	Obtenção de Dados Laboratoriais	37
3.4.3	Obtenção de Dados de Imagem	39
3.4.4	Análise Histopatológica	40
3.4.5	Diagnóstico do CHC	40
3.4.6	Tratamento do CHC.....	41
3.5	Análise Estatística	41
4.	RESULTADOS	43
4.1.	Casuística	44
4.2.	Dados Clínicos	45
4.3.	Dados Laboratoriais	48
4.4.	Dados do Tumor	53
4.5.	Análise da Sobrevida Geral.....	56
4.6.	Análise Univariada	57
4.7.	Análise Multivariada	59
4.8.	Seguimento	61
5.	DISCUSSÃO	63
5.1.	Limitações do Estudo	80
5.2.	Considerações Finais.....	82
6.	CONCLUSÕES	85
7.	ANEXOS	87
8.	REFERÊNCIAS	93

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD	American Society for the Study of Liver Disease
AFP	alfa-fetoproteína
AgHBs	antígeno de superfície S do vírus da hepatite B
ALT	alanina aminotransferase
anti-VHC	anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	aspartato aminotransferase
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	carcinoma hepatocelular
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program</i>
DCP	<i>des-gamma-carboxy-prothrombin</i>
EUA	Estados Unidos da América
FA	fosfatase alcalina
GGT	gama glutamil transferase
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HVPG	gradiente de pressão venosa hepática
MELD	<i>Model of End-stage Liver Disease</i>
mm	milímetros
ng/ml	nanograma/mililitros
PCR	Reação de Polimerização em Cadeia
PEI	injeção percutânea de etanol
RFA	ablação por radiofrequência
RNI	relação normatizada internacional
RNM	ressonância nuclear magnética
TACE	quimioembolização transarterial
TC	tomografia computadorizada
TNM	tumor-linfonodo-metástase
TP	tempo de protrombina
US	ultra-sonografia
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C
VR	valor de referência

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Incidência do CHC nas diferentes partes do mundo.....	3
Figura 2 -	Seqüência cronológica de lesões celulares culminando no desenvolvimento do CHC.	5
Figura 3 -	Mortalidade do CHC no Japão de acordo com a etiologia.....	8
Figura 4 -	Organograma dos pacientes incluídos no estudo, período de janeiro de 1998 a dezembro de 2003.	35
Figura 5 -	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o sexo.....	45
Figura 6 -	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a faixa etária (anos).	46
Figura 7 -	Distribuição dos pacientes com CHC pequeno de acordo com etiologia da cirrose hepática.	46
Figura 8 -	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a classificação de <i>Child-Pugh</i>	47
Figura 9 -	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a pontuação MELD.	48
Figura 10 -	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o nível de AFP sérica.	49
Figura 11	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o número de nódulos.	54
Figura 12	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o diâmetro em milímetros do maior nódulo.	54
Figura 13	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a ecogenicidade ao US do maior nódulo.....	55
Figura 14	Curva de sobrevida dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno.....	56
Figura 15	Curva de sobrevida dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a presença de invasão vascular (A) e diâmetro do CHC > 20 mm (B).....	60
Figura 16	Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o tratamento para o tumor.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Critérios diagnósticos do CHC – Barcelona 2000.....	33
Tabela 02	Características clínicas dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno.	50
Tabela 03	Características laboratoriais dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno.	51
Tabela 04	Análise univariada dos fatores preditores de sobrevida dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno.	58
Tabela 05	Análise da correlação entre o tamanho dos nódulos e a evolução para o CHC, em explantes de fígados cirróticos.	71

Resumo

Kikuchi LOO. *Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular pequeno* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 110 p.

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário de fígado mais comum. A cirrose hepática é o principal fator de risco para esse tumor. O rastreamento para o CHC em pacientes com cirrose tem sido recomendado há anos. Acredita-se que a detecção e o tratamento precoce do CHC melhorem a sobrevida dos pacientes. O objetivo deste estudo foi analisar a sobrevida dos pacientes cirróticos com CHC pequeno e identificar fatores preditivos de sobrevida no Brasil. **Casuística e Métodos:** Entre janeiro de 1998 e dezembro de 2003, 74 pacientes cirróticos com CHC foram avaliados. Eles preenchiam os seguintes critérios: CHC com até três nódulos e no máximo 30 mm de diâmetro cada. Os fatores preditores de sobrevida foram identificados através do método de Kaplan-Meier e o modelo de Cox. **Resultados:** A média de idade foi de 58 anos (32-77); 71% dos pacientes eram do sexo masculino; 64% tinham hepatite C; 60% eram *Child-Pugh* A, o valor mediano da pontuação de MELD foi de 11; 79% tinham hipertensão portal. No momento do diagnóstico, 71% tinham uma única lesão; o tamanho do principal tumor era menor que 20 mm em 47%; o valor médio de AFP foi de 131 ng/ml. Três pacientes tinham trombose de veia porta, sugestiva de invasão vascular. Cinquenta pacientes (67,5%) foram incluídos na lista de transplante hepático, que foi realizado só em quatro pacientes. A ressecção cirúrgica do tumor foi possível em quatro pacientes. Quarenta e oito (64,8%) pacientes receberam tratamento ablativo percutâneo (ablação por radiofrequência ou injeção percutânea de etanol). Nove pacientes não receberam nenhum tratamento específico para o tumor. A taxa de sobrevida geral foi de 80%; 62%; 41% e 17% em 12, 24, 36 e sessenta meses, respectivamente. O tempo médio de seguimento após o diagnóstico do CHC foi de 23 meses (mediana de 22 meses, variando de um a 86 meses) para todo o grupo. Durante o seguimento, ocorreram 39 óbitos relacionados com insuficiência hepática ou progressão do CHC. A análise univariada dos 74 pacientes mostrou que escore MELD maior que 11 ($p = 0,016$), classificação de *Child-Pugh* B e C ($p = 0,007$), AFP > 100 ng/ml ($p = 0,006$), mais de uma lesão ($p = 0,041$), diâmetro do tumor > 20 mm ($p = 0,009$) e presença de invasão vascular ($p < 0,0001$) foram preditores independentes de sobrevida. A análise de regressão de Cox identificou invasão vascular (RR = 14,60 - IC 95% = 3,3 - 64,56 – $p < 0,001$) e tamanho do tumor > 20mm (RR = 2,14 - IC 95% = 1,07 - 4,2 – $p = 0,030$) como preditores independentes de pior sobrevida. O tratamento do CHC esteve relacionado com melhor sobrevida. **Conclusão:** A identificação de CHC pequeno com até 20 mm de diâmetro está relacionada com melhores taxas de sobrevida. Por outro lado, a presença de invasão vascular, apesar do tamanho pequeno das lesões, é um fator associado a péssimo prognóstico.

Descritores: 1. Carcinoma hepatocelular 2.Sobrevida 3.Diagnóstico precoce

Summary

Kikuchi LOO. *Survival analysis of patients with small hepatocellular carcinoma* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2007. 110 p.

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer. Liver cirrhosis is the major risk factor for this tumor. Screening for HCC in patients with cirrhosis has been recommended, in the belief that detection and treatment of early HCC improves patient survival. The aims of this study were to analyze the overall survival of small HCC in cirrhotic patients and identify independent predictors of survival, in Brazil.

Methods: Between January 1998 and December 2003, seventy-four cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma were evaluated satisfying the following criteria: HCC of 30 mm or smaller and a maximum of three lesions. Predictors of survival were identified using the Kaplan-Meier and the Cox model.

Results: Mean age was 58 years-old (32-77), 71% of patients was male, 64% had hepatitis C, 60% were Child-Pugh A, mean MELD score was 11 and 79% had portal hypertension. At the time of diagnosis, 71% had one tumor, the size of the main tumor was smaller than 20 mm in 47%, mean AFP level was 131 ng/ml. Three patients had portal vein thrombosis, suggesting vascular invasion. Fifty patients (67.5%) were included in the liver transplant list, but it was performed in only four patients. Tumor resection was possible in four patients. Forty-eight (64.8%) patients received percutaneous treatment (radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection). Nine patients did not receive any cancer treatment. The overall survival rates were 80%, 62%, 41% and 17% at 12, 24, 36 and 60 months, respectively. The mean length of follow-up after HCC diagnosis was 23 months (median 22 months, range 1–86 months) for the entire group. During follow-up a total of 39 deaths related to liver failure or HCC progression occurred. Univariate analysis of the 74 patients showed that MELD score greater than 11 ($p = 0.016$), Child-Pugh classification ($p = 0.007$), AFP > 100 ng/ml ($p = 0.006$), more than one lesion ($p = 0.041$), tumor diameter > 20 mm ($p = 0.009$) and presence of vascular invasion ($p < 0.0001$) were significant predictors of survival. Cox regression analysis identified vascular invasion (RR = 14.60 - IC 95% = 3.3 – 64.56 – $p < 0.001$) and tumor size > 20mm (RR = 2.14 - IC 95% = 1.07 – 4.2 – $p = 0.030$) as independent predictors of decreased survival. Treatment of HCC was related to increased overall survival.

Conclusion: Identification of small tumors of up to 20 mm diameter is related to increase survival. Nevertheless, vascular invasion, in spite of the small diameter of the lesions, is a factor associated with dismal prognosis.

Descriptors: 1.Carcinoma, Hepatocellular 2.Survivorship 3.Early diagnosis

1 Introdução

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

O carcinoma hepatocelular (CHC) representa, atualmente, a quinta causa de morte por tumor sólido, sendo responsável por cerca de 500.000 mortes a cada ano ⁽¹⁾. A incidência do CHC varia consideravelmente de acordo com a região geográfica, provavelmente devido às diferenças nos principais fatores etiológicos. Baixa entre caucasianos do norte da Europa, Estados Unidos e Austrália, a incidência do CHC é muito maior entre a população negra de Moçambique e África subsaariana e entre os asiáticos do extremo leste ⁽²⁾.

A real incidência do CHC no mundo não é inteiramente conhecida. Em geral, as estatísticas existentes baseiam-se em diagnósticos que não são confirmados histologicamente ⁽³⁾. Segundo as taxas de ocorrência do CHC ajustadas para idade, o Brasil é considerado uma área de baixa incidência. Taxas elevadas de CHC são encontradas nos países africanos, sendo que Moçambique apresenta a maior incidência ⁽³⁾.

A apresentação clínica do CHC e sua incidência variam conforme a região geográfica e o fator de risco a que determinada população está exposta ^(3,4). Na África e no sudeste da Ásia, a hepatite B crônica é a principal causa de doença hepática. Nessas regiões, o CHC pode desenvolver-se entre os pacientes jovens, mesmo na ausência de cirrose, pois a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) ocorre durante o parto ou logo após o nascimento. Desse modo, o longo período de infecção é o principal

determinante do surgimento do CHC. De modo geral, os pacientes apresentam-se com mal-estar, uma grande massa hepática e desconforto abdominal. Por outro lado, nos países em que o CHC ocorre normalmente como complicação da cirrose hepática, como no Japão e na Europa, os pacientes procuram o médico por sinais e sintomas associados à descompensação da cirrose hepática, como ascite, edema e sangramento varicoso e o CHC é detectado através de exames de imagem ⁽³⁾. Atualmente, cerca de 80% dos pacientes com CHC no Japão são diagnosticados em tamanho pequeno, em programas de rastreamento da doença hepática crônica. Esses pacientes não apresentam sintomas específicos do CHC ⁽³⁾.

Figura 1 - Incidência do CHC nas diferentes partes do mundo
Modificado de Bosch *et al.*, 2004⁽²⁾

1.2 FATORES DE RISCO PARA O CHC

1.2.1 CIRROSE HEPÁTICA

A cirrose hepática, independente da etiologia, pode predispor ao CHC e, portanto, ser considerada uma condição pré-maligna ⁽⁵⁾. De fato, a maioria dos pacientes com CHC no mundo apresenta cirrose hepática subjacente. Com exceção de algumas áreas, onde a infecção pelo VHB é endêmica e o papel de outros agentes oncogênicos (como, por exemplo, a aflatoxina) pode ser importante ⁽⁶⁾, é incomum encontrar CHC na ausência de cirrose. De modo geral, estudos longitudinais indicam que a cirrose, tanto relacionada com o vírus da hepatite C (VHC) quanto com o VHB, representa o maior fator de risco para o CHC ^(7,8).

No Brasil, a maioria dos casos de CHC se desenvolve em fígados cirróticos. Em um estudo feito pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, em 1995, observou-se que a cirrose hepática estava presente em 71% dos pacientes com CHC ⁽⁹⁾. A etiologia da cirrose hepática está associada à infecção crônica pelo VHC numa proporção que varia de 26 a 70% dos casos no nosso país ^(9,10). No Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), as hepatites virais B e C são as principais causas de cirrose hepática em pacientes com CHC ⁽¹¹⁾.

A taxa de conversão anual dos pacientes cirróticos para o CHC está em torno de 3 a 10%, tanto no Ocidente quanto no Oriente. A regeneração celular hepática poderia ser o evento oncogenético que promoveria a seleção e a expansão clonal dos hepatócitos comprometidos após injúria por agentes genotóxicos. Qualquer que seja o significado biológico da associação entre cirrose e CHC, ela provê uma ferramenta formidável para o rastreamento de pacientes que estão sob risco para CHC ⁽¹²⁾.

Figura 2- Sequência cronológica de lesões celulares culminando no desenvolvimento do CHC

Modificado de Thorgeirsson & Grisham, 2002⁽¹³⁾

1.2.2 VÍRUS DA HEPATITE B

Vários estudos epidemiológicos e biológicos sugerem um papel importante da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) na hepatocarcinogênese ⁽¹⁴⁾. O mecanismo exato pelo qual ele pode causar CHC não está elucidado. O VHB não é um oncovírus, pois não tem nenhum oncogene no seu genoma. Entretanto, a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro parece ser importante para a persistência viral. Além disso, ao analisar o tecido tumoral de pacientes com VHB, observou-se que, num grande número de casos, há seqüências do vírus que codificam a proteína HBx. A proteína X parece ser importante para a replicação viral e a viabilidade celular ⁽¹⁵⁾.

No mundo todo, há um paralelo considerável entre o estado de portador do antígeno de superfície S do VHB (AgHBS) e a taxa de incidência do CHC. Não existe área onde esse paralelo não é encontrado ⁽³⁾. A prevalência do VHB encontra-se alta em áreas do mundo em que a incidência do CHC também é alta (África, Pacífico Sul e Ásia) e o risco de CHC é bem maior nos portadores do AgHBs que nos não portadores. De acordo com estudo realizado em Taiwan, o risco estimado de CHC em portadores do AgHBs é cerca de cem vezes maior que nos não portadores ⁽¹⁶⁾. Entre os pacientes com AgHBs positivo, o risco parece ser maior na presença de cirrose hepática e replicação viral ^(17,18).

Outro dado importante que correlaciona o VHB com o CHC aparece em outro estudo, também realizado em Taiwan, o qual analisou a incidência do CHC após a implantação da vacinação contra o VHB ⁽¹⁹⁾. Observou-se uma diminuição significativa da prevalência do estado de portador do AgHBs, associada a uma redução importante da incidência de CHC entre crianças de seis a 14 anos, após o início da vacinação em massa.

O risco de desenvolver CHC após clearance do AgHBs ainda não está elucidado. A infecção oculta pelo VHB é caracterizada pela persistência do VHB DNA no tecido hepático ($\pm$ soro) de indivíduos AgHBs negativo ⁽²⁰⁾. Há evidências que sugerem que a infecção oculta pelo VHB é um fator de risco para CHC, tanto em casos de hepatopatia crônica relacionada com o VHC como em formas criptogênicas. Em alguns pacientes, observou-se a presença do DNA do VHB integrado ao DNA do hospedeiro, mesmo após a soroconversão do AgHBs. Essa integração foi vista inclusive no genoma do CHC ⁽²¹⁾. A infecção oculta pelo VHB é uma entidade presente no mundo todo, embora sua distribuição possa refletir a prevalência do VHB nas diversas regiões geográficas ⁽²²⁾. No nosso meio, o estudo que avaliou a incidência de infecção oculta pelo VHB entre pacientes com cirrose hepática por VHC, com ou sem CHC, não observou diferença entre os grupos ⁽²³⁾. Apesar de poder existir uma relação entre a infecção oculta pelo VHB e o CHC, o risco de desenvolver CHC entre os pacientes que soroconverteram o AgHBs parece ser menor que entre os pacientes AgHBs positivo ⁽²⁴⁾.

1.2.3 HEPATITE C

A partir de 1975, no Japão, observou-se que a proporção relativa dos casos AgHBs entre todos os CHC começou a declinar lentamente, mas significativamente, associada a um aumento das causas não relacionadas com o VHB. O declínio manteve-se e a positividade dos casos AgHBs de mais de 40% entre os CHC, antes de 1978, reduziu-se a 17% no ano de 1990. Tal alteração foi devida ao aumento da incidência do VHC. Quando o VHC foi descoberto e um sistema de anticorpo foi desenvolvido em 1989, muitos países encontraram positividade para os casos de CHC sem etiologia definida ^(3,25).

Figura 3 - Mortalidade do CHC no Japão de acordo com a etiologia
Modificado de Okuda, 1997⁽³⁾

No Japão e no Ocidente, a infecção pelo VHC é o principal fator de risco para cirrose e CHC ^(7,26,27). A infecção pelo VHC está associada ao CHC de uma maneira ainda não elucidada. A idéia de que o VHC, um vírus com replicação restrita ao citoplasma, induz transformação oncogênica vem desafiando os modelos biológicos convencionais de oncogênese viral. Como o CHC associado ao VHC evolui após muitos anos de infecção crônica e, geralmente, é precedido pelo desenvolvimento de cirrose, o papel do dano hepático crônico seguido por regeneração, cirrose e desenvolvimento do CHC tem sido a principal hipótese ⁽¹³⁾. Recentemente, entretanto, estudos *in vitro* têm levantado a possibilidade de que o VHC também possa contribuir, através de caminhos diretos, para promover a transformação maligna dos hepatócitos ⁽²⁸⁾.

1.2.4 ÁLCOOL

A ingestão de álcool é reconhecida como uma causa de doença hepática crônica, incluindo o carcinoma hepatocelular. O álcool pode estar envolvido no desenvolvimento do CHC, principalmente através de mecanismos indiretos. O efeito do álcool parece ser dose-dependente e o desenvolvimento da cirrose parece ser a base para os casos de CHC. O uso de álcool superior a 80 g/dia por mais de dez anos aumenta em mais de cinco vezes o risco de desenvolver CHC ⁽²⁹⁾.

Apesar dos dados epidemiológicos em humanos mostrarem que o abuso crônico de álcool e, em particular, a cirrose induzida pelo álcool são fatores de risco para o CHC, os caminhos pelos quais causam o câncer não são conhecidos ⁽²⁹⁾. O álcool não é um carcinógeno hepático quando administrado sozinho em animais ⁽³⁰⁾.

Do ponto de vista clínico, pacientes com cirrose hepática de etiologia alcoólica raramente desenvolvem CHC enquanto estão ingerindo álcool. Ao examinarem o efeito da abstinência alcoólica e o subsequente risco de desenvolver CHC, observou-se que o risco de desenvolver CHC era maior entre os pacientes nos primeiros dez anos de abstinência que entre aqueles que continuavam consumindo álcool ⁽²⁹⁾. Essa aparente contradição pode ser explicada pelo fato de que os pacientes que pararam de beber já apresentavam algum sintoma de doença hepática avançada. Por outro lado, as pessoas que param de beber podem viver mais e estar sob o risco de desenvolver CHC, enquanto os pacientes que não param de beber podem morrer de complicações da cirrose hepática, como hipertensão portal. Outra possível explicação é que o fígado regenera em pacientes que param de beber e a regeneração pode aumentar a chance de CHC. Tais dados sugerem que o risco de CHC em pacientes com cirrose não diminui durante os primeiros anos de abstinência ⁽²⁹⁾.

1.2.5 AFLATOXINA

As aflatoxinas são um dos mais potentes hepatocarcinógenos em animais. Essa toxina foi vista como um contaminante alimentar em muitas áreas africanas subsaarianas, como Moçambique, e áreas do sudeste asiático, como a Indonésia. Nesses países, o clima e o modo como os alimentos são estocados favorecem a produção de aflatoxina pelos fungos presentes nos alimentos armazenados. A incidência mundial do CHC apresenta-se em paralelo com a taxa de contaminação dos alimentos ⁽³¹⁾.

Em 1992, publicou-se um estudo realizado na China mostrando as primeiras evidências da correlação entre a exposição à aflatoxina na dieta e o desenvolvimento do CHC, principalmente nos pacientes com VHB. Ao se utilizar um biomarcador urinário da aflatoxina, observou-se que a detecção do metabólito da aflatoxina era mais comum nos pacientes que desenvolveram CHC ⁽³²⁾.

Uma mutação específica no códon 249 do gene supressor tumoral p53 (TP53), no tecido dos pacientes com CHC com alto risco de contaminação por aflatoxina, foi relatada. Essa mutação foi vista nos pacientes da África e sudeste da China e em associação com o VHB, sugerindo que a infecção pode ser um pré-requisito para a ação da aflatoxina ⁽³³⁾. Entretanto, estudos recentes mostram que essa mutação ocorre mesmo na ausência da infecção pelo VHB ⁽³⁴⁾.

1.2.6 OUTROS

Na década de 70 e início da década de 80, relatos de caso de CHC em mulheres jovens e não cirróticas chamou a atenção para a possível relação com o uso de anticoncepcionais orais ⁽³⁵⁾. A exposição a hormônios esteróides exógenos pode aumentar o risco de adenoma e CHC. Vários estudos caso-controle conduzidos em áreas não endêmicas para VHC e VHB revelaram uma correlação positiva entre o uso de anticoncepcional oral e CHC ^(36,37).

A taxa de incidência idade específica do câncer geralmente aumenta de acordo com a idade. Na maioria dos países, a idade pico dos casos de CHC está em torno dos sessenta anos ⁽³⁾. Entre os pacientes com cirrose hepática relacionada com o VHC e com o VHB, a idade (>50 anos) é fator independente associado com a progressão para o CHC ⁽⁵⁾. Na infecção pelo VHB, o tempo de aquisição da infecção também parece ser importante fator de risco para desenvolver CHC ⁽¹²⁾.

O CHC é mais comum no sexo masculino; entretanto, a proporção masculino/feminino varia conforme o país, assim como a idade. Essa proporção parece ser mais alta nas áreas de maior prevalência, como África, China e Hong Kong ⁽³⁾. O maior risco de CHC entre indivíduos do sexo masculino pode ser explicado pela maior prevalência de outros fatores de risco, como o abuso de álcool, ou pelo efeito tumorigênico dos andrógenos ⁽⁵⁾.

A raça não tem um papel patogênico direto. Os estudos em imigrantes demonstram claramente que o risco para CHC para um determinado grupo étnico depende, em parte, da exposição aos fatores ambientais, principalmente aos vírus das hepatites ⁽¹²⁾.

Vários componentes químicos do cigarro são carcinógenos hepáticos em animais. Embora os resultados não sejam totalmente consistentes, estudos caso-controle e prospectivos de coorte em várias populações implicaram o tabagismo como um fator de risco causal para o CHC. Mas, devido à correlação positiva entre o uso de tabaco e o álcool em quase todas as populações estudadas, esses dados epidemiológicos baseados em entrevistas são considerados inconclusivos para o estabelecimento de uma relação entre o tabaco e o CHC ⁽³⁸⁾.

Ao se analisarem casos de CHC em pacientes com cirrose hepática criptogênica, observou-se que a maioria dos pacientes apresentava fatores de risco para esteato-hepatite não-alcoólica. Embora o mecanismo exato pelo qual a obesidade e o diabetes melito levem ao CHC seja desconhecido, a inflamação hepática que leva ao estresse oxidativo e à peroxidação lipídica pode ser um possível mecanismo relacionado com a fibrose e a eventual cirrose ^(39,40).

1.3 AUMENTO DA INCIDÊNCIA DO CHC

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento da incidência do CHC mesmo nos países onde ela era baixa. Recentemente, um estudo demonstrou que, nas últimas duas décadas, a incidência do CHC aumentou nos Estados Unidos da América (EUA) e a média de idade dos pacientes ao diagnóstico do CHC era menor ⁽⁴¹⁾. A infecção crônica pelo VHC e VHB, sobretudo a cirrose pelo VHC, são os principais responsáveis por esse aumento ⁽⁴²⁾.

Os estudos que mostram um aumento da incidência do CHC nos últimos anos podem estar sujeitos a várias críticas devido às mudanças na capacidade diagnóstica, classificações e artefatos de registros. Entretanto, ao analisar casos submetidos à autópsia no Japão, em dois períodos distintos, a porcentagem de pacientes com CHC aumentou de 1,68% (entre 1961 e 1962) para 7,89% (1992 e 1993). Essa análise retrata com maior clareza o aumento da incidência do CHC nos últimos anos. Agora, tal aumento é atribuído principalmente aos casos de CHC associados à hepatite C crônica ⁽³⁾.

1.4 MORTALIDADE DO CHC

De modo geral, a sobrevida dos pacientes diagnosticados com CHC ainda continua muito ruim e poucos deles se beneficiam de um tratamento potencialmente curativo no momento do diagnóstico ⁽⁴³⁾. A aplicabilidade dos tratamentos curativos depende principalmente da disponibilidade de determinada terapia e da experiência de cada serviço com o procedimento ⁽⁴⁴⁾.

O carcinoma hepatocelular é uma causa comum de óbito entre os pacientes com cirrose hepática compensada. Dados de um estudo longitudinal, que envolveu 112 pacientes cirróticos com CHC detectado durante rastreamento, mostraram que a progressão do tumor foi causa de óbito em 63% das pessoas com CHC que morreram durante os quatro primeiros anos do rastreamento (1987-1991), em 69% dos que morreram durante o segundo período de quatro anos (1992-1996) e em 83% dos que morreram durante o terceiro período (1997-2001) ⁽⁴⁵⁾.

Dados epidemiológicos recentes indicam que a taxa de mortalidade por CHC está aumentando. Por outro lado, a mortalidade relacionada com outras complicações da cirrose está diminuindo ^(43;46). Uma possível explicação para esses achados foi a melhora no manejo terapêutico das complicações da cirrose não relacionadas com o CHC, tais como a prevenção e tratamento do sangramento varicoso e o manejo de ascite. Esse fato levou a uma sobrevida maior dos pacientes com cirrose, os quais,

por sua vez, estão sob maior risco de desenvolver CHC no decorrer do tempo.

1.5 DIAGNÓSTICO DO CHC PEQUENO

1.5.1 PAPEL DO RASTREAMENTO DO CHC

Ainda na década de 80, a maioria dos pacientes com CHC era diagnosticada numa fase avançada, apresentando sintomas constitucionais (perda de peso, mal-estar e anorexia) ou relacionados com a descompensação da cirrose hepática (icterícia, encefalopatia, ascite e hemorragia varicosa). Hoje em dia, o diagnóstico do CHC é feito por exames complementares e em estágios mais precoces e, na maioria das vezes, assintomáticos ⁽²⁶⁾.

O CHC apresenta características que permitem seu rastreamento: é uma doença freqüente, com morbidade e mortalidade relevantes e tem uma população de risco bem definida - pacientes com doença hepática crônica ⁽⁴⁷⁾. Além disso, existe um exame que é eficaz, não-invasivo e de baixo custo: a ultra-sonografia (US) de abdome. Espera-se, dessa forma, que a sobrevida dos pacientes submetidos ao rastreamento aumente pelo

fato de haver tratamento curativo disponível (ressecção hepática, transplante hepático e tratamento percutâneo).

Antes da introdução da US no acompanhamento dos pacientes cirróticos, a alfa-fetoproteína (AFP) sérica era considerada o único marcador útil para o rastreamento do CHC. Entretanto, por causa da baixa sensibilidade da AFP, muitos casos eram diagnosticados somente quando sintomáticos. A US foi um importante passo para o diagnóstico precoce do CHC e, hoje, é adotada como ferramenta de rastreamento no mundo todo. Apesar do papel principal da US, a AFP ainda é utilizada na prática clínica. Seu uso é complementar ao da US, com importantes limitações que serão relatadas a seguir ⁽⁴⁸⁾.

1.5.2 MARCADORES SOROLÓGICOS

Em relação aos marcadores sorológicos para o CHC, acreditou-se, no passado, que a alfa-fetoproteína (AFP) sérica poderia ser um bom exame de rastreamento, baseando-se nos casos que se apresentavam com alta expressão dessa proteína. O uso da AFP para detecção do CHC precoce comporta diversas limitações. Alguns autores mostraram que a AFP nem sempre é específica para o CHC e os títulos podem aumentar de acordo com a atividade viral necro-inflamatória ⁽⁴⁹⁾. Na infecção crônica pelo VHB, mudanças no *status* de replicação viral também podem elevar seus títulos.

Desse modo, a AFP parece ser um bom exame para rastreamento nos casos de cirrose não-viral, mas não é muito bom para os casos virais.

Os estudos mostram que, dependendo do nível de corte de AFP, podemos maximizar a sensibilidade para tentar manter uma especificidade relativamente elevada. O nível de AFP de 400 ng/ml apresenta alta especificidade (quase 100%) associada à baixa sensibilidade. Num estudo feito na Itália, o nível de AFP de 16 mg/ml foi o que apresentou o melhor poder discriminatório ⁽⁵⁰⁾. Eles sugerem adotar o índice de 20 ng/ml como valor de corte, o que não é muito diferente de 16 ng/ml em termos de sensibilidade e especificidade. Nesse valor, a sensibilidade e a especificidade encontradas foram de 60% e 30%, respectivamente. No entanto, com a disseminação do programa de rastreamento com US de abdome a partir da década de 80, a minoria dos casos de CHC pequeno expressa AFP aumentada ao diagnóstico ⁽⁵¹⁾.

Em relação aos outros marcadores sorológicos, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de detectar outros exames que possam apresentar melhor sensibilidade e especificidade que a AFP. Em pacientes com elevações limítrofes de AFP sérica, a heterogeneidade do componente de açúcar da AFP pode ser avaliada por meio da eletroforese usando a afinidade por lecitina. Através dessa dosagem, pode-se detectar uma porcentagem elevada de AFP atípica em pacientes com CHC ou naqueles que desenvolverão CHC dentro de 12 a 18 meses ⁽³⁾. O seu papel no rastreamento do CHC deve ser melhor avaliado devido ao seu alto custo.

Com base no fato de que os hepatócitos malignos apresentam um defeito no sistema carboxilase da vitamina K, o nível sérico de DCP (*des-gamma-carboxy-prothrombin*) pode ser utilizado como marcador de CHC. Estudos sobre DCP mostraram, entretanto, que somente uma pequena proporção dos pacientes com tumores menores que 30 mm eram DCP positivos, sugerindo que esse marcador não era sensível o suficiente para o diagnóstico precoce do CHC ⁽³⁾.

1.5.3 MÉTODOS DE IMAGEM

A US encaixa-se bem no perfil de um exame de rastreamento. Apresenta boa sensibilidade, é segura e acessível. Por outro lado, pode ser facilmente reproduzível. O custo do exame é relativamente baixo; portanto, ele pode ser repetido a um custo anual razoável ⁽⁴⁸⁾.

De maneira geral, um nódulo hepático visto mediante US de um paciente cirrótico deve ser considerado como uma lesão pré-neoplásica ou CHC. Em mãos experientes, 80% dos CHC com menos de 20 mm podem ser detectados utilizando-se apenas a US, mas alguns podem escapar à detecção. Em certas áreas do fígado, como no segmento superior e posterior do lobo direito, os nódulos são difíceis de serem detectados através da US; às vezes, o CHC está presente como lesão isoecóide ou é muito pequeno para ser detectado. Deve-se suspeitar de CHC quando um nódulo for maior que 20 mm e for hipo ou isoecóide, embora até 30% dos

CHC pequenos apresentem padrões hipercóides similares aos dos hemangiomas ⁽¹²⁾.

Em relação aos outros exames de imagem, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a arteriografia, é importante ter presente que apresentam algumas limitações como ferramenta de rastreamento. A arteriografia é um exame invasivo. A RNM apresenta custo elevado. A tomografia apresenta boa sensibilidade para detecção do CHC precoce, mas especificidade baixa. Um estudo mostrou que muitas lesões pequenas hipervascularizadas detectadas através da TC não confirmaram o diagnóstico de CHC ⁽⁵²⁾. Além disso, existe a questão relativa à exposição à irradiação e ao uso de contraste.

1.5.4 INTERVALO DO RASTREAMENTO

Quanto ao rastreamento, o intervalo de seis meses adotado pela maioria das instituições é baseado no tempo de duplicação do tumor que se situa em torno de 180 dias (variando de um a vinte meses). Esses dados foram obtidos através de estudos sobre a história natural do carcinoma hepatocelular pequeno ^(52,53).

1.6 CHC PEQUENO

A prática do rastreamento em cirróticos com ultra-sonografia e dosagem de alfa-fetoproteína sérica periódica e os avanços dos métodos de imagem tornaram possível o diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular ⁽⁴⁴⁾. Uma vez estabelecida a cirrose hepática, a detecção do CHC em um estágio em que o paciente possa ser beneficiado de terapia efetiva é a única estratégia para tentar diminuir a mortalidade relacionada com o tumor. Os resultados dos estudos longitudinais mostram que a taxa de detecção precoce do CHC e a aplicabilidade de tratamentos curativos aumentaram nos pacientes submetidos ao rastreamento ^(55,56).

A popularização da US na prática clínica diária, associada às questões éticas, impede que, hoje, seja realizado um estudo prospectivo randomizado controlado avaliando os benefícios do rastreamento do CHC quanto à sobrevida dos pacientes cirróticos. Dois estudos não randomizados realizados no Oriente e um estudo desenvolvido na Itália apresentaram resultados conflitantes em termos de sobrevida quando pacientes com CHC detectado em programa de rastreamento foram comparados com pacientes que apresentaram diagnóstico incidental do tumor. Esses estudos não avaliaram o impacto de novas descobertas sobre o resultado do rastreamento ^(55,57,58).

Recentemente, um grupo italiano estudou a sobrevida dos pacientes cirróticos submetidos ao rastreamento em três quinquênios consecutivos.

Demonstrou que houve um aumento da sobrevida dos pacientes que desenvolveram CHC no último período. Essa melhora da sobrevida teve várias explicações: detecção dos tumores em tamanhos menores, avanços nos métodos de imagem e maior número de pacientes submetidos a tratamento curativo ⁽⁴⁵⁾.

1.7 TRATAMENTO DO CHC

A aplicabilidade dos tratamentos curativos quando o CHC é detectado precocemente varia de acordo com a experiência de cada centro. Nos países do Ocidente, cerca de 30 a 40% beneficiam-se de terapias curativas no momento do diagnóstico do CHC, enquanto que, no Japão, a taxa aumenta para 60 a 90% dos pacientes ⁽⁴⁷⁾. Mesmo em países que dispõem dos mais avançados métodos de diagnóstico, a sobrevida dos pacientes com CHC continua baixa. A taxa de sobrevida relativa em um e três anos em mais de 3.600 casos diagnosticados entre 1998-2000, nos EUA, foi de 36% e 17%, respectivamente. Isso representa uma pequena melhora em relação ao período entre 1977 e 1996. Essa melhora deve-se ao pequeno número de pacientes que receberam terapia efetiva. Somente 12% receberam terapia potencialmente curativa (ressecção ou transplante) e, para eles, a taxa de sobrevida relativa foi de 70% e 55%, em um e três anos, respectivamente ⁽³⁹⁾.

1.7.1 RESSECÇÃO CIRÚRGICA

A ressecção cirúrgica do CHC ainda é muito restrita, pois muitos pacientes com CHC têm função hepática comprometida secundária à cirrose hepática ou têm múltiplas lesões, apesar de o diagnóstico ter sido feito em estágio precoce. Além disso, o CHC freqüentemente apresenta um padrão de recorrência multicêntrica. Mesmo após a ressecção completa do tumor, há uma taxa de recorrência no tecido hepático residual dentro de um curto período de tempo. Portanto, o CHC caracteriza-se por uma resposta ruim a ressecções radicais na maioria dos casos, e os resultados são dependentes da progressão de lesões recorrentes. Os melhores preditores de sobrevida após a ressecção cirúrgica parecem ser: ausência de hipertensão portal relevante (definida como presença de varizes, esplenomegalia com plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) e nível de bilirrubina $< 1 \text{ mg/dL}$ ⁽⁵⁹⁾.

1.7.2 TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático foi inicialmente considerado no tratamento dos casos de CHC irressecável. Por causa das altas taxas de recorrência, o transplante não conseguiu atingir objetivo curativo nesses casos. Entretanto, constitui uma opção terapêutica para pacientes com doença hepática avançada e CHC ressecável. O estágio do tumor (tamanho e

número de lesões) parece ser um fator importante de recorrência. Vários estudos demonstraram que os resultados do transplante hepático para CHC são comparáveis aos obtidos com doença não maligna, quando há uma lesão menor que 5 cm ou até três lesões, cada uma menor que 3 cm. De fato, para pacientes com cirrose e hipertensão portal, o transplante hepático é o tratamento de escolha na maioria dos países ocidentais ⁽⁵⁹⁾.

O número de candidatos ao transplante hepático em relação à oferta de órgãos é o principal fator limitante para a realização desse procedimento. O longo tempo em lista de espera em alguns países, como é o caso do Brasil, coloca os pacientes sob o risco de progressão do tumor, a um ponto que poderia contra-indicar o transplante ⁽⁶⁰⁾. Por esse motivo, muitos centros de transplante utilizam terapias ablativas ou quimioembolização numa tentativa de prevenir o crescimento e a disseminação do tumor antes do transplante.

1.7.3 TERAPIAS ABLATIVAS LOCAIS

As terapias ablativas locais incluem a injeção percutânea de álcool, ablação por radiofrequência e outras formas menos documentadas de terapia local (como a coagulação por microondas, a coagulação intersticial por *laser* e a crioterapia).

A injeção percutânea de etanol (PEI) consiste na injeção de álcool absoluto através de uma agulha fina dentro do tumor, guiada por ultra-

sonografia ou tomografia computadorizada (TC). A extensão da necrose induzida pela infiltração do tumor depende do tamanho da lesão. De modo geral, nódulos menores que 3 cm são destruídos. Durante o seguimento desses pacientes tratados com PEI, é necessária a realização regular de TC. A ausência de realce após a injeção de contraste é considerada uma evidência de necrose completa do tumor. Recorrências locais ou novas lesões podem ser tratadas repetidamente. Alguns estudos sugerem que a sua eficácia é comparável à da cirurgia para pequenos tumores, com a vantagem de poder ser realizada em pacientes com doença hepática relativamente avançada ⁽⁶¹⁾.

A ablação por radiofrequência (RFA) foi proposta como alternativa à PEI. Trata-se de uma técnica que gera energia térmica dentro do tumor através de uma agulha com eletrodo, introduzida percutaneamente e guiada por ultra-sonografia. A energia é gerada com uma corrente elétrica alternante de alta frequência, o que produz temperatura local que ultrapassa 100°C e resulta em necrose coagulativa do tumor. O objetivo do tratamento é retirar o tumor e uma margem de tecido ao seu redor, mimetizando uma margem cirúrgica. As vantagens da RFA sobre as outras terapias ablativas locais são o menor número de sessões e a obtenção de uma área de necrose mais uniforme. As limitações da RFA são a falta de eficácia em lesões próximas a grandes vasos (pela dissipação do calor), a vias biliares (pelo risco de estenose) e às vísceras (pelo risco de perfuração) e dificuldades técnicas em lesões localizadas na cúpula do

fígado. Até o momento, não há dados que mostrem superioridade da RFA em termos de sobrevida ⁽⁵⁹⁾.

1.7.4 QUIMIOEMBOLIZAÇÃO

O CHC é um tumor hipervascularizado e seu suprimento sangüíneo é feito principalmente pela artéria hepática. A infusão de drogas citotóxicas nessa artéria permite, teoricamente, captação de maiores concentrações da droga dentro do tumor. A interrupção do suprimento sangüíneo do tumor pela embolização da artéria hepática poderia, teoricamente, induzir isquemia do tumor. Como o suprimento sangüíneo do fígado é feito, em sua maior parte, pela veia porta, a embolização da artéria hepática causa dano mínimo ao parênquima hepático não tumoral. A combinação dessas duas modalidades mencionadas é conhecida como quimioembolização transarterial (TACE). Dados recentes mostram benefício em termos de sobrevida em um grupo selecionado de pacientes: pacientes não candidatos à terapia ablativa, cirrose hepática *Child Pugh A* e B, sem invasão vascular e sem sintomas sistêmicos, ou seja, somente 15% dos pacientes com CHC ⁽⁵⁹⁾.

1.8 SITUAÇÃO DO MANEJO DO CHC NO NOSSO SERVIÇO

No final da década de 80, o Setor de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia Clínica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), incentivou a formação de seus médicos para que o programa de rastreamento de pacientes cirróticos pudesse ser implantado. Foi o grande impulso para o crescimento do grupo o aprendizado em outros centros médicos que, em sua rotina, já realizavam a ultra-sonografia de abdome como ferramenta para detecção do CHC pequeno e tratamento através de terapias ablativas percutâneas.

Em 1985, realizou-se, no Brasil, o primeiro transplante hepático ⁽⁶⁰⁾. A partir da década de 90, cresceu no país o número de centros capacitados para a realização do transplante hepático. Em 1996, com a criação dos critérios de Milão pelo grupo de Mazzaferro ⁽⁶²⁾, o transplante hepático tornou-se uma boa perspectiva de tratamento curativo para os pacientes cirróticos com CHC e que preenchessem os referidos critérios.

Todas essas conquistas permitiram ao nosso serviço que a taxa de CHC com menos de 30 mm ao diagnóstico aumentasse de 32% para 63%, antes e depois de 1998, respectivamente ⁽¹¹⁾. Esses recentes e animadores resultados do nosso programa de rastreamento é que motivaram a realização deste estudo.

2 Objetivos

O **objetivo principal** deste estudo foi analisar a sobrevida dos pacientes com cirrose hepática, após o diagnóstico de carcinoma hepatocelular pequeno, no Setor de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia Clínica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

O **objetivo secundário** deste trabalho foi identificar possíveis variáveis pré-tratamento que pudessem influenciar na curva de sobrevida desses pacientes, tais como:

- variáveis relacionadas com o paciente: sexo, idade no momento do diagnóstico do CHC, etiologia da hepatopatia, função hepática, presença de hipertensão portal e níveis de AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina;
- variáveis relacionadas com o tumor: número de lesões, tamanho, aspecto ecográfico, nível de alfa-fetoproteína, presença de invasão vascular e disseminação extra-hepática.

O **objetivo terciário** foi avaliar a porcentagem dos pacientes cirróticos com CHC pequeno que se submeteram aos tratamentos disponíveis no nosso serviço, específicos para o tumor.

3 Casuística e Métodos

3.1 ÉTICA

Este estudo foi aprovado como projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em julho de 2004.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Este é um trabalho retrospectivo que avaliou, através dos prontuários médicos, a sobrevida dos pacientes cirróticos com suspeita de carcinoma hepatocelular pequeno.

3.3 CASUÍSTICA

Os pacientes estudados eram provenientes do Setor de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia Clínica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), acompanhados no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2003, com diagnóstico de cirrose hepática e suspeita de carcinoma hepatocelular pequeno. Nesse período, 101 pacientes foram avaliados. A maioria deles (n=62) fazia parte do programa de rastreamento semestral de cirróticos do nosso serviço; o restante (n=39) veio encaminhado de outros serviços, sendo que a suspeita de lesão hepática focal ou o diagnóstico de CHC ocorreu na avaliação inicial da cirrose hepática (figura 4).

O diagnóstico de cirrose hepática foi confirmado através de análise histológica ou de parâmetros clínico-laboratoriais; como a presença de ascite, presença de encefalopatia hepática, presença de hipertensão portal (como esplenomegalia, varizes esofágicas, plaquetopenia), sinais ultrassonográficos sugestivos de cirrose hepática, e alterações laboratoriais, como a elevação de bilirrubinas e níveis diminuídos de tempo de protrombina (TP) e albumina sérica.

O carcinoma hepatocelular pequeno foi definido pela presença simultânea de até três nódulos hepáticos, menores ou iguais a 30 mm de diâmetro.

O diagnóstico de carcinoma hepatocelular foi baseado nos critérios diagnósticos de Barcelona 2000 (tabela 1). Além dos critérios de Barcelona, foi considerado diagnóstico de CHC cada paciente que apresentou lesão focal em fígado cirrótico com hipervascularização arterial, detectada por apenas um exame de imagem (por exemplo, US com doppler, TC helicoidal, RNM ou arteriografia), associada ao aumento progressivo das dimensões da lesão em dois exames seriados de ultra-sonografia. Isso se deve à dificuldade em complementar a avaliação das lesões focais hepáticas com outros métodos de imagem, além da TC helicoidal e da US com Doppler, em nossa rotina institucional.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos do CHC – Barcelona 2000 [Extraído de Bruix *et al.*, 2001⁽⁶³⁾]

-
1. Critério cito-histológico
 2. Critérios não invasivos (restrito a cirróticos)
 - a. Radiológico:
 - Dois exames de imagem* mostrando lesão focal > 20 mm com hipervascularização arterial
 - b. Combinado:
 - Um exame de imagem* mostrando lesão focal > 20 mm com hipervascularização arterial, associado a AFP > 400 ng/ml
-

* Ultra-sonografia com doppler, TC helicoidal, RNM e angiografia.

3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os indivíduos que preencheram os critérios abaixo indicados.

3.3.1.1 Pacientes com cirrose hepática.

3.3.1.2 Pacientes com carcinoma hepatocelular pequeno.

3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os casos abaixo indicados.

3.3.2.1 Pacientes com antecedente de carcinoma hepatocelular.

3.3.2.2 Presença de mais de três lesões suspeitas para CHC.

3.3.2.3 Presença de lesão (ou lesões) maior (ou maiores) que 30 mm de diâmetro.

3.3.2.4 Presença de outra doença grave, como insuficiência renal crônica dialítica, insuficiência cardíaca severa, doença pulmonar crônica grave.

3.3.2.5 Pacientes com outras neoplasias malignas concomitantes.

3.3.2.6 Pacientes com sorologia positiva para HIV.

3.3.2.7 Pacientes cujo diagnóstico de CHC não foi confirmado.

Dos 101 pacientes inicialmente avaliados, 74 eram elegíveis para o estudo (ver figura 4).

Figura 4 - Organograma dos pacientes incluídos no estudo, período de janeiro de 1998 a dezembro de 2003

3.4 ANÁLISE DA SOBREVIDA

O *endpoint* do estudo foi a análise da sobrevida do paciente cirrótico após o diagnóstico do CHC pequeno. Para o cálculo da sobrevida, considerou-se como tempo zero o momento do diagnóstico do CHC; e como evento, o óbito de causa hepática (progressão do CHC e/ou descompensação da cirrose hepática). Ao final do estudo, foram censurados os pacientes que continuavam vivos, os pacientes que abandonaram o seguimento e os óbitos de causa não-hepática. O seguimento dos pacientes encerrou em 31 de dezembro de 2005.

A confirmação do óbito foi obtida através dos registros em prontuário dos pacientes ou através de contato telefônico com familiares. Os pacientes que continuavam vivos até o final do seguimento mantinham seguimento ambulatorial no nosso serviço. Foram considerados como tendo abandonado o seguimento, os pacientes com os quais não conseguimos contato após o diagnóstico ou o tratamento do CHC.

A partir do número total inicial, foram coletadas informações clínicas, laboratoriais e de imagem. Esses dados foram obtidos retrospectivamente, através de levantamento de prontuários médicos do Serviço de Arquivo Médico do HCFMUSP, resultados dos exames realizados na rotina do Laboratório Central, laudos do Serviço de Anatomia Patológica, disponíveis no sistema informatizado do HCFMUSP, laudos de ultra-sonografia e

arquivo de imagens do Setor de Ultra-sonografia do Serviço de Gastroenterologia Clínica, do HCFMUSP.

3.4.1 OBTENÇÃO DE DADOS CLÍNICOS

Os dados clínicos foram obtidos retrospectivamente, por meio de revisão de prontuários realizada por um único pesquisador. Conseguiram-se os seguintes dados: sexo, data de nascimento, antecedente sobre ingestão alcoólica (quantidade e duração), situação em que o CHC foi detectado (programa de rastreamento, primeira avaliação ou encaminhado), exame que levou à suspeita do CHC (AFP, US ou TC), data de diagnóstico do CHC, dados clínicos da época do diagnóstico: presença de ascite, encefalopatia e tratamento realizado do CHC.

3.4.2 OBTENÇÃO DE DADOS LABORATORIAIS

Obtiveram-se as seguintes variáveis laboratoriais: sorologia para hepatite C, sorologia para hepatite B, nível sérico de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas total e frações, albumina sérica, creatinina, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP) e RNI (relação normatizada internacional). De acordo com o nível de

alfa-fetoproteína (AFP) sérica, os pacientes foram distribuídos em quatro grupos: < 20 ng/ml; entre 21 e 100 ng/ml; entre 101 e 400 ng/ml e maior que 400 ng/ml. Para os outros exames laboratoriais (AST, ALT, FA e GGT), os pacientes foram subdivididos em dois grupos, conforme a mediana da variável. Os dados foram aqueles do período do diagnóstico do carcinoma hepatocelular.

De acordo com os dados obtidos no prontuário médico dos pacientes e dos exames laboratoriais, os pacientes foram classificados da seguinte forma, segundo a etiologia da cirrose hepática: (1) hepatite C, confirmada na presença de anti-VHC positivo e PCR-VHC positivo; (2) hepatite B, confirmada na presença de AgHBs positivo; (3) álcool: história de ingestão diária de mais de 60g de etanol para mulheres e mais de 80g para os homens, por mais de dez anos; (4) misto: combinação de dois ou mais dos fatores acima e (5) outras causas: os pacientes com nenhum dos fatores acima. A função hepática foi avaliada de acordo com o escore de Child-Pugh^(64,65) e MELD⁽⁶⁶⁾ conseguidos no momento do diagnóstico do CHC. A pontuação de MELD obtida foi baseada nos valores de creatinina sérica, RNI e bilirrubina total, e não através da pontuação corrigida para pacientes com CHC. Para a pontuação do MELD, os pacientes foram divididos em dois grupos conforme a mediana. A ocorrência de hipertensão portal foi considerada na presença de varizes de esôfago à endoscopia digestiva alta ou associação de esplenomegalia com nível de plaquetas < 100.000/mm³.

3.4.3 OBTENÇÃO DE DADOS DE IMAGEM

Os exames radiológicos, realizados no períodos da detecção do CHC, foram obtidos do arquivo de imagens do Setor de Ultra-sonografia do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP. A avaliação ultra-sonográfica dos pacientes com cirrose hepática e carcinoma hepatocelular é feita por uma única médica no nosso serviço. Esses exames (US, TC, RNM e arteriografia) foram revistos em cada caso, juntamente com a médica responsável pelos exames, e as seguintes variáveis foram conseguidas: maior diâmetro do nódulo (em milímetros), número de nódulos, presença de trombose venosa sugestiva de invasão vascular, margens das lesões à US (precisas ou imprecisas), ecogenicidade das lesões à US (hipoecóide, isoecóide, hiperecóide ou misto). Para a análise univariada, foram consideradas as características da maior lesão (ecogenicidade, diâmetro e margens). O tamanho do tumor foi definido como o maior diâmetro do nódulo medido à US. A presença de invasão vascular foi determinada como presença de trombose de veia porta próxima à localização do tumor. A pesquisa de disseminação extra-hepática do tumor foi realizada através de tomografia de tórax e cintilografia óssea.

3.4.4 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

As biópsias hepáticas realizadas para diagnóstico do CHC foram obtidas do arquivo de dados de anatomia patológica, disponíveis no Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

3.4.5 DIAGNÓSTICO DO CHC

Pacientes com lesões suspeitas para CHC à US ou por elevação de AFP eram submetidos à tomografia computadorizada de abdome. Na presença de lesão hepática focal hipervascularizada e $AFP \geq 400\text{ng/ml}$, estabelecia-se o diagnóstico de CHC. Em lesões menores que 20 mm de diâmetro, o paciente era submetido à biópsia guiada por US, usando-se uma agulha de 14-gauge (Tru-Cut, TSK laboratories, Tokyo, Japão), caso não houvesse contra-indicação ao procedimento, como contagem de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ ou tempo de protrombina $< 50\%$. Nos pacientes em que o diagnóstico por histologia não foi possível, o diagnóstico de CHC foi feito através de métodos não-invasivos: presença de dois exames de imagem (TC, RNM, US com doppler, arteriografia) mostrando hipervascularização ou presença de um exame de imagem com hipervascularização, associado ao aumento progressivo da lesão em exames de US consecutivas.

3.4.6 TRATAMENTO DO CHC

Para os pacientes com função hepática preservada (*Child-Pugh A*), ausência de hipertensão portal, bilirrubina em níveis normais e com condições clínicas, era indicada a ressecção hepática. Os pacientes com menos de setenta anos, ausência de invasão vascular, sem condições de serem submetidos à ressecção hepática, eram encaminhados para a lista de transplante hepático. Os pacientes com contra-indicação à ressecção cirúrgica ou transplante hepático, ou em lista de espera de transplante hepático, eram encaminhados a tratamento percutâneo (como injeção percutânea de etanol ou ablação por radiofrequência). A quimioembolização seletiva da artéria hepática era indicada nos casos em que os tratamentos acima eram contra-indicados ou não eram possíveis (por exemplo: dificuldade em visualizar a lesão pela US). Na ausência de condições clínicas para o tratamento do CHC, o paciente recebia terapia de suporte.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A curva de sobrevida dos 74 pacientes foi feita através do método de Kaplan-Meier. Para cada variável pré-tratamento, realizou-se a análise univariada. O nível de significância estabelecido para a análise foi de 0,05.

A análise multivariada foi realizada através do modelo de regressão logística de Cox, com as variáveis que se revelaram estatisticamente significativas na análise univariada. O programa utilizado para a análise de sobrevida foi o SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos da América).

4 Resultados

4.1 CASUÍSTICA

Dos 101 pacientes cirróticos com suspeita de carcinoma hepatocelular pequeno inicialmente avaliados no Setor de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia Clínica, do HCFMUSP, 74 pacientes foram elegíveis após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Excluíram-se 27 pacientes do estudo pelos seguintes motivos: o diagnóstico de CHC não foi confirmado em 11 pacientes; seis já haviam apresentado CHC previamente; seis outros apresentavam CHC com mais de três lesões ou com diâmetro maior que 30 mm; três pacientes tinham outras neoplasias malignas no momento da detecção da lesão hepática; um paciente, logo após a detecção da lesão hepática focal, descobriu ser portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (figura 4).

O diagnóstico de cirrose hepática foi realizado através de histologia em 35 (47%) pacientes e através de parâmetros clínico-laboratoriais em 39 (52%) pacientes. O diagnóstico de CHC foi feito através de histologia em 22 pacientes; de exame de imagem que mostrava hipervascularização do tumor associado à AFP sérica ≥ 400 ng/ml em nove pacientes; presença de dois

exames de imagem que mostravam hipervascularização arterial do tumor em 18 pacientes; presença de hipervascularização arterial em um exame de imagem associado ao aumento do tumor em US consecutivas em 25 pacientes (38%).

4.2 DADOS CLÍNICOS

Em relação ao sexo, 53 pacientes (72%) eram do sexo masculino e 21 (28%), do sexo feminino (figura 5). A média de idade foi de 58 anos (variando entre 32 e 77 anos). A distribuição, segundo a faixa etária, está expressa na figura 6.

Figura 5 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o sexo

Figura 6 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a faixa etária (anos)

A etiologia da cirrose hepática (figura 7) estava relacionada com a infecção pelo vírus da hepatite C em quarenta casos (54%), seguida pela infecção pelo vírus da hepatite B em 11 casos (15%), álcool em seis casos (8%), mista em 13 (18%) casos e outros em quatro casos (5%).

Figura 7 - Distribuição dos pacientes com CHC pequeno de acordo com etiologia da cirrose hepática

Em relação à avaliação da função hepática no momento da detecção do CHC, 45 pacientes (60%) foram classificados como *Child-Pugh* A, vinte pacientes (27%) como *Child-Pugh* B e nove pacientes (12%) como *Child-Pugh* C (figura 8).

Figura 8 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a classificação de *Child-Pugh*

A distribuição da pontuação de MELD dos pacientes no momento da detecção pode ser vista na figura 9. A mediana da pontuação de MELD encontrada foi de 11. A maioria dos pacientes (80%) apresentava hipertensão portal ao diagnóstico do CHC. As características clínicas dos 74 pacientes estão resumidas na tabela 2.

Figura 9 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a pontuação MELD

4.3. DADOS LABORATORIAIS

A dosagem de alfa-fetoproteína sérica no momento do diagnóstico da lesão era ≤ 20 ng/ml em 33 pacientes (46%), entre 21 e 100ng/ml em vinte pacientes (27%), entre 101 e 400ng/ml em 16 pacientes (21%) e > 400 ng/ml em cinco pacientes (7%) (figura 10).

Figura 10 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o nível de AFP sérica

Tabela 2 - Características clínicas dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	53 (72%)
Feminino	21 (28%)
Etiologia	
Hepatite C	40 (54%)
Hepatite B	11 (15%)
Álcool	6 (8%)
Mista (a)	13 (18%)
Outras (b)	4 (5%)
Presença de hipertensão portal	
Sim	59 (80%)
Não	15 (20%)
Classificação de <i>Child-Pugh</i>	
A	45 (60%)
B	20 (27%)
C	9 (12%)
Escore de MELD	
≤ 10	31 (42%)
Entre 10 e 15	27 (36%)
> 15	16 (22%)

(a) Sete com hepatite C e álcool; três com hepatite B e álcool; um com hepatite B e hepatite C; um com hepatite B e hepatite D e um com hepatite B e esquistossomose. (b) Um com colangite esclerosante e três com etiologia indefinida.

Em relação ao nível de aminotransferase, dos 74 casos, 25 apresentaram ALT normal; 31, ALT entre uma e duas vezes o valor de referência; 18, ALT maior que duas vezes o valor de referência. Em relação à AST, 15 apresentaram AST normal; 29, AST entre uma e duas vezes o valor de referência; trinta, AST maior que duas vezes o valor de referência.

No que diz respeito ao nível sérico de GGT, dos 74 casos, oito apresentaram GGT normal; 15, GGT entre uma e duas vezes o valor de referência; 17, GGT entre duas e três vezes o valor de referência; 34, GGT maior que três vezes o valor de referência.

Tabela 3 - Características laboratoriais dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno

Variável	n (%)
Alfa-fetoproteína (ng/ml)	
≤ 20	33 (44)
Entre 21 e 100	20 (27)
Entre 101 e 400	16 (22)
> 400	5 (7)
ALT (U/l)	
Média, DP, mediana	66, 44, 55
Normal	25 (34)
Entre uma e duas vezes o VR*	31 (42)
> duas vezes o VR	18 (24)
AST (U/l)	
Média, DP, mediana	84, 54, 69
Normal	15 (20)
Entre uma e duas vezes o VR	29 (39)
> duas vezes o VR	30 (41)

continua

Tabela 3 - Características laboratoriais dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno (continuação)

Variável	n (%)
GGT (U/l)	
Média, DP, mediana	130, 121, 86
Normal	8 (11)
Entre uma e duas vezes o VR	15 (20)
Entre duas e três vezes o VR	17 (23)
> três vezes o VR	34 (46)
FA (U/l)	
Média, DP, mediana	141, 81, 123
Normal	30 (41)
Entre uma e duas vezes o VR	34 (46)
> duas vezes o VR	10 (13)
Bilirrubina total (mg/dl)	
Média, DP, mediana	2, 1,4, 1,3
≤ 2 mg/dl	48 (65)
Entre 2 e 3 mg/dl	12 (16)
> 3 mg/dl	14 (19)
Albumina (g/dl)	
Média, DP, mediana	3,5, 3,5, 0,6
≥ 3,5 g/dl	39 (53)
Entre 2,8 e 3,5 g/dl	24 (32)
< 2,8 g/dl	11 (15)
RNI	
Média, DP, mediana	1,3, 1,3, 0,2
< 1,7	66 (89)
Entre 1,71 e 2,2	8 (11)
> 2,2	0
Plaquetas (/mm ³)	
Média, DP, mediana	104.662, 87.500, 52.651
≥ 150.000	12 (16)
Entre 100.000 e 150.000	16 (22)
Entre 75.000 e 100.000	23 (31)
< 75.000	23 (31)

*VR = valor de referência.

Em relação à fosfatase alcalina (FA), trinta pacientes apresentaram FA normal; 34, FA entre uma e duas vezes o valor de referência; dez, FA maior que duas vezes o valor de referência. As características laboratoriais dos 74 pacientes com diagnóstico de CHC pequeno estão resumidas na tabela 3. A maioria dos pacientes apresentou nível de creatinina $< 1,5$ mg/dl (73 pacientes). Somente um paciente apresentou creatinina de 2,7 mg/dl.

4.4 DADOS DO TUMOR

Dentre os 74 pacientes, o exame que levou à suspeita do CHC foi a ultra-sonografia de abdome no caso de 49 deles (66%); a alteração de AFP sérica no caso de 23 (31%); a tomografia computadorizada de abdome em dois pacientes (3%).

No momento do diagnóstico do CHC, 53 pacientes (71%) tinham uma única lesão; 17 pacientes (23%), duas lesões e quatro pacientes (5%), três lesões (figura 11). Em relação ao tamanho do CHC, o diâmetro do maior nódulo foi menor ou igual a 20 mm em 35 pacientes (47%) e maior que 20 mm em 39 pacientes (53%) (figura 12).

Figura 11 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o número de nódulos

Figura 12 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o diâmetro em milímetros do maior nódulo

Em relação às características do CHC ao exame ultra-sonográfico inicial, 19 pacientes apresentavam CHC com margens imprecisas e 55, com margens precisas. Do total, 47 pacientes (64%) apresentavam lesões hipoecóides; 15 (20%), lesões hiperecóides; quatro (5%), lesões isoecóides; oito (11%), lesões mistas (figura 13).

Figura 13 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com a ecogenicidade ao US do maior nódulo

De acordo com a avaliação pelos métodos de imagem, dos 74 pacientes, três apresentavam trombose portal sugestiva de invasão vascular tumoral. Nenhum paciente apresentou disseminação extra-hepática do tumor no momento do diagnóstico do CHC.

4.5 ANÁLISE DA SOBREVIDA GERAL

O tempo médio de seguimento dos pacientes após o diagnóstico do CHC foi de 23 meses (mediana de 22 meses, variando entre um e 86 meses, desvio padrão de 15 meses) para todo o grupo. Durante o seguimento, ocorreu um total de 42 óbitos. Entre os óbitos, três faleceram de causa não relacionada com a insuficiência hepática ou com a progressão do CHC. A sobrevida foi de 80%, 62%, 41% e 17% em 12, 24, 36 e sessenta meses, respectivamente (figura 14).

Figura 14 - Curva de sobrevida dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno

4.6 ANÁLISE UNIVARIADA

Para cada variável relacionada aos dados clínicos, laboratoriais e do tumor no momento do diagnóstico do CHC, foi realizada a análise univariada (tabela 4). Quanto aos dados clínicos, não houve diferença na curva de sobrevida para as seguintes variáveis e sua categorização: sexo (feminino ou masculino), idade (maior ou menor que 58 anos), etiologia da cirrose hepática (VHC e VHB) e hipertensão portal (presente ou ausente).

Na análise univariada, os pacientes com pontuação de MELD ≤ 11 e classificação de *Child-Pugh A* apresentaram uma melhor sobrevida.

No que diz respeito aos dados laboratoriais, os pacientes com AFP sérica > 100 ng/ml apresentaram pior sobrevida. Considerando-se a mediana dos valores de AST, ALT, GGT e FA, não houve diferença estatística na curva de sobrevida entre os grupos.

Na análise das características do tumor, os casos que tinham mais de uma lesão ao diagnóstico, lesões com mais de 20 mm de diâmetro e presença de trombose portal sugestiva de invasão vascular apresentaram pior sobrevida. Quanto à ecogenicidade da maior lesão, não houve diferença na sobrevida entre os pacientes que apresentaram lesões hipocóides em relação aos outros padrões (hiperecóide, isoecóide e misto) e aos limites precisos ou imprecisos da lesão.

Tabela 4 - Análise univariada dos fatores preditores de sobrevida dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno

	Variável	N	p Value
Idade (anos)	≤ 58 / > 58	36 / 38	0,74
Sexo	M / F	53 / 21	0,41
Etiologia			
Hepatite C	Sim / Não	48 / 26	0,801
Hepatite B	Sim / Não	16 / 58	0,50
<i>Child-Pugh</i>	A / B e C	45 / 29	0,007
MELD	≤ 11 / > 11		0,016
Presença de hipertensão portal	Sim / Não	59 / 15	0,22
AFP > 100 (21)	≤ 100 / > 100	53 / 21	0,006
Ecogenicidade			
Hipoecóide	Sim / Não	47 / 27	0,417
Diâmetro CHC (mm)	≤ 20 / > 20	35 / 39	0,009
Número de nódulos	1 / > 1	53 / 21	0,041
Presença de trombose de veia porta	Sim / Não	3 / 71	< 0,001

4.7 ANÁLISE MULTIVARIADA

Os fatores que apresentaram significância estatística na análise univariada foram ajustados ao modelo de regressão multivariada de Cox, com seleção de variáveis do tipo *stepwise*, que identificou a presença de invasão vascular ($RR = 14,6 - IC\ 95\% = 3,3 - 64,5 - p < 0,001$) e o diâmetro do tumor $> 20\ mm$ ($RR = 2,14 - IC\ 95\% = 1,07 - 4,02 - p = 0,009$) como preditores independentes de sobrevida em todo o grupo de pacientes com CHC pequeno. As figuras 15A e 15B mostram a curva de sobrevida dos pacientes de acordo com a presença de invasão vascular e o diâmetro do CHC, respectivamente.

Figura 15 - Curva de sobrevida dos 74 pacientes cirróticos com CHC pequeno, de acordo com a presença de invasão vascular (**A**) e diâmetro do CHC > 20 mm (**B**)

4.8 SEGUIMENTO

Dentre os pacientes com CHC pequeno, nove não receberam nenhum tratamento específico para o tumor, seis devido à doença hepática avançada (*Child-Pugh C*) e três por perda de seguimento após o diagnóstico do CHC. Cinquenta pacientes (67,5%) foram incluídos na lista de transplante hepático, o qual só foi realizado em quatro pacientes, em média 16 meses após o diagnóstico (variando de 12 a 28 meses). A ressecção do tumor pôde ser realizada em quatro pacientes. Dois deles faleceram devido a complicações relacionadas com a cirurgia e os outros dois ainda estão vivos. Quarenta e oito pacientes receberam, inicialmente, tratamento percutâneo, como ablação por radiofrequência (nove casos) e injeção percutânea de etanol (39 casos). Nove pacientes foram submetidos à quimioembolização transarterial devido a contra-indicações relacionadas com o procedimento percutâneo ou à dificuldade de acesso às lesões por ultra-sonografia (figura 16).

Figura 16 - Distribuição dos pacientes cirróticos com CHC pequeno de acordo com o tratamento para o tumor

5 Discussão

Segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que relata a sobrevida dos pacientes com CHC pequeno na América Latina. Tal estudo é importante devido às diferenças das características sociais, demográficas e econômicas entre pacientes dos países da América Latina e aqueles de países onde a literatura sobre o assunto está mais concentrada, como os da Ásia, da Europa e da América do Norte. No nosso estudo, a sobrevida dos pacientes cirróticos após a detecção do CHC foi de 80%, 41% e 17%, em 12, 36 e sessenta meses, respectivamente. Na análise multivariada, somente fatores relacionados com o tumor, como a presença de invasão vascular e o diâmetro do nódulo maior que 20 mm, foram preditores de mau prognóstico.

O prognóstico dos pacientes cirróticos que desenvolvem CHC continua ruim, com uma taxa de 6% para uma sobrevida de 5 anos, nos Estados Unidos ⁽⁴⁾. A sobrevida dos pacientes cirróticos com CHC no nosso estudo foi melhor que aquela relatada em trabalhos sobre a história natural do CHC pequeno ^(54,67). A sobrevida variou de 13% a 21% em três anos nesses estudos. Todavia, esses trabalhos são alvo de várias críticas, pois são relatos antigos e com pequeno número de pacientes. Além disso, o motivo pelo qual esses pacientes não receberam tratamento específico para

o CHC (por exemplo: idade avançada e *Child-Pugh C*) poderia influenciar de forma negativa a sobrevida.

Ao compararmos nossos resultados com outros trabalhos que avaliam terapias curativas para o CHC pequeno ^(68,69,70), a sobrevida encontrada é pior, principalmente a longo prazo. Provavelmente essa diferença possa ser atribuída à heterogeneidade da nossa amostra. Na maioria dos trabalhos publicados, apenas um grupo rigorosamente selecionado de pacientes é incluído para avaliar cada tipo de tratamento. Os resultados variam de acordo com o critério aplicado para selecionar os candidatos para cada modalidade e as habilidades técnicas de cada equipe. A presença de invasão vascular, encontrada em três dos nossos pacientes, contra-indica terapia radical na maioria dos trabalhos ^(69,68,70,71,72). A ressecção cirúrgica do CHC é considerada para os pacientes cirróticos com função hepática preservada e, geralmente, na ausência de hipertensão portal. Nesses casos, a sobrevida encontrada em cinco anos varia de 50 a 60% ^(73,74). Aplicando os critérios de Milão, a sobrevida dos pacientes com CHC submetidos a transplante hepático alcança 70% em 5 anos ^(62,75), mas os pacientes acima de setenta anos não são selecionados. Na nossa casuística, dos 74 pacientes, apenas quatro pacientes foram submetidos ao transplante hepático e quatro, à ressecção cirúrgica. A maioria dos pacientes foi submetida ao tratamento percutâneo. A sobrevida dos pacientes com CHC pequeno submetidos ao tratamento percutâneo tem sido relatada como comparável àquela de pacientes submetidos à ressecção hepática. Os trabalhos publicados sobre tratamento percutâneo com etanol relatam uma

sobrevida em três anos, que varia de 54 a 80%, dependente principalmente dos critérios de seleção dos pacientes ^(68,71,72). Entretanto, alguns estudos demonstram que o prognóstico dos pacientes tratados com injeção percutânea de etanol tende a deteriorar com o tempo ⁽⁷²⁾. Isso pode explicar os motivos da baixa sobrevida de cinco encontrada nos nossos casos.

A literatura atual descreve que o prognóstico dos pacientes com CHC depende tanto das variáveis relacionadas com o tumor, quanto da função hepática do paciente, diferentemente de outras neoplasias ⁽⁷⁵⁾. Entretanto, no nosso estudo, somente as variáveis relacionadas com o tumor, como a presença de invasão vascular e o diâmetro do nódulo maior que 20 mm, foram preditoras de pior sobrevida na análise multivariada. Uma das explicações poderia ser o pequeno número de pacientes incluídos na nossa casuística. Na análise univariada, a divisão da classificação de *Child-Pugh* em três classes (A, B e C) não mostrou diferença estatisticamente significativa. Ao subdividirmos os pacientes em duas classes, A *versus* B e C, os pacientes com *Child-Pugh* A apresentaram melhor sobrevida. Em relação à pontuação MELD, dividimos os pacientes em duas classes de acordo com a mediana (11). Os pacientes com MELD > 11 apresentaram pior sobrevida na análise univariada. Na avaliação multivariada, porém, nem os pacientes *Child-Pugh* A nem os pacientes com MELD ≤ 11 apresentaram melhores taxas de sobrevida. Como nas duas classificações o peso de cada variável que as compõe não foi avaliado separadamente, o seu valor em termos prognósticos pode estar subestimado.

Não há concordância sobre qual sistema de estadiamento deve ser aplicado nos pacientes cirróticos com CHC. Isso é devido ao conhecimento incompleto sobre a história natural desse tumor e os fatores preditores de prognóstico. A classificação de Okuda, estabelecida em 1985, foi amplamente aplicada a pacientes com CHC na década de 90. Ela inclui parâmetros relacionados com a função hepática – albumina, ascite e bilirrubina – e com o estágio do tumor – menos ou mais de 50% da área hepática acometida ⁽⁷⁶⁾. Essa classificação estratifica bem os pacientes em estágio avançado e que, geralmente, são sintomáticos. Com os avanços nos métodos de imagem e prática do rastreamento em pacientes cirróticos, o sistema de Okuda tem-se mostrado pouco aplicável, em especial nos tumores detectados precocemente. Da mesma maneira, a classificação de *Child-Pugh* apresenta limitações para predizer o prognóstico, principalmente nos pacientes com função hepática preservada e que serão submetidos a terapia radical, como por exemplo, ressecção cirúrgica. O sistema de estadiamento TNM (tumor-linfonodo-metástase) ⁽⁷⁷⁾ é usado com sucesso por oncologistas em várias áreas. Ele avalia basicamente a extensão do tumor. No CHC, entretanto, a avaliação isolada dos fatores relacionados com o tumor não consegue predizer com acurácia o prognóstico dos pacientes com CHC e cirrose ⁽⁷⁸⁾. Também se demonstrou que a classificação de TNM não tem poder prognóstico para os pacientes com CHC pequeno, submetidos a transplante hepático ⁽⁷⁵⁾.

Nos últimos anos, vários sistemas de estadiamento alternativos foram propostos. O sistema de CLIP, desenvolvido em 1998, identificou cinco

variáveis prognósticas independentes: classificação de *Child-Pugh*, tamanho do tumor, número de lesões, presença de trombose de veia porta e nível sérico de AFP. O CLIP demonstrou ser mais acurado que o Okuda para prever a sobrevida dos pacientes com CHC, principalmente nos tumores pequenos ⁽⁷⁹⁾. Em 1999, o grupo de Barcelona desenvolveu outro sistema para estadiamento do CHC. Com base em estudos sobre a sobrevida dos pacientes cirróticos com CHC, observou-se que os fatores prognósticos variam de acordo com o estágio do CHC ⁽⁶³⁾. Subclassificações do CHC precoce no sistema BCLC dependem do tamanho e número de nódulos, níveis de bilirrubina, e da presença de hipertensão portal, que requer a medida formal do gradiente de pressão venosa hepática (HVPG). O BCLC apresenta melhor diferenciação dos CHC pequenos e inclui no escore a presença de trombose de veia porta ⁽⁸⁰⁾. Em 2006, o grupo do Hospital da Universidade de Tokyo publicou um escore denominado escore de Tokyo, que foi desenvolvido a partir de pacientes com CHC ≤ 50 mm submetidos a tratamento ablativo percutâneo. O escore de Tokyo consiste em quatro fatores: albumina sérica, bilirrubina sérica, tamanho e número de tumores ⁽⁸¹⁾. As vantagens relacionadas com o sistema de Tokyo referem-se à facilidade em aplicá-lo na prática clínica diária, além de ter sido construído a partir de pacientes com CHC em estágio inicial.

Os sistemas de estadiamento mais utilizados atualmente, como o Okuda, CLIP e BCLC, foram formulados a partir da análise de quais variáveis eram preditoras de sobrevida nos pacientes cirróticos com CHC. Todos incluem variáveis relacionadas com o tumor e com a reserva hepática

do paciente. Apesar de as variáveis relacionadas com a função hepática não terem sido fatores prognósticos independentes de sobrevida na nossa amostra, concordamos com o fato de que a função hepática remanescente é um fator importante que afeta o prognóstico dos pacientes com CHC, além da extensão do tumor.

A presença de trombose portal sugestiva de invasão vascular foi encontrada em somente três dos 74 pacientes e foi identificada como o fator mais importante em relação à sobrevida. Na avaliação de CHC pequeno submetido à ressecção cirúrgica, a presença de invasão vascular está associada à maior chance de recidiva e a pior prognóstico ^(82,83). Na classificação de BCLC, tumores pequenos são classificados em estágio avançado na presença de invasão vascular ⁽⁶³⁾. Kojiro relata que os tumores menores de 20 mm de diâmetro já apresentam metástases locais em 10% dos casos e invasão portal microscópica em até 25% dos casos ⁽⁸⁴⁾. Isso explica o comportamento agressivo do tumor, mesmo daqueles pequenos.

No nosso estudo que avaliou a sobrevida dos pacientes cirróticos com até três nódulos de não mais que 30 mm, os pacientes com lesões menores que 20 mm apresentaram melhor sobrevida. Após a elucidação da natureza do CHC, foi possível obter outras informações sobre o processo de desenvolvimento do CHC precoce para o avançado. Talvez a mais importante seja a que mostra que o crescimento do CHC pequeno está associado ao processo de desdiferenciação das células tumorais ⁽⁸⁵⁾. O CHC é conhecido por apresentar padrões histológicos variados. Do ponto de vista

da diferenciação histológica, o nódulo neoplásico menor que 10 mm é composto de tecido tumoral uniformemente bem diferenciado, com exceção de alguns casos aberrantes; enquanto que 40% dos nódulos entre 20-30 mm de diâmetro são formados por células tumorais com diferentes graus de diferenciação. Dentro desses nódulos, os tecidos moderadamente ou pobremente diferenciados localizam-se, em geral, no centro e o bem diferenciado se localiza fora. O caso mais típico é a apresentação nódulo intranódulo, onde o tecido moderadamente ou pobremente diferenciado e sem alteração gordurosa está circundado por tecido bem diferenciado com esteatose, havendo um limite nítido entre eles ⁽⁸⁵⁾. Esses dados reforçam a importância da detecção do CHC em fases iniciais, a fim de que se possa ter chance de sucesso no tratamento e melhor sobrevida.

No nosso grupo, Evandro Sobroza de Mello, ao estudar a correlação entre o tamanho dos nódulos e a evolução para o CHC em fígados cirróticos explantados, detectou uma correlação entre o tamanho dos macronódulos (maiores que 5 mm) e o tipo histológico. O tamanho médio dos macronódulos regenerativos, nódulos displásicos de baixo grau, nódulos displásicos de alto grau, CHC bem diferenciado e CHC moderadamente diferenciado era de 7,5, 11, 12, 14 e 24 mm, respectivamente (tabela 5) ⁽⁸⁶⁾.

Tabela 5 - Análise da correlação entre o tamanho dos nódulos e a evolução para o CHC, em explantes de fígados cirróticos. [Extraído de Mello, 2002⁽⁸⁶⁾]

Tipo de nódulo	Tamanho (mm)
Macronódulo regenerativo (n=22)	7,5
Nódulo displásico de baixo grau (n=19)	11
Nódulo displásico de alto grau (n=29)	12
CHC bem diferenciado (n=14)	14
CHC moderadamente diferenciado (n=11)	24

O tamanho do CHC também está associado à resposta aos tratamentos ablativos percutâneos ⁽⁶⁸⁾. O tratamento percutâneo tem sido amplamente utilizado para pacientes com CHC precoce e com qualquer contra-indicação cirúrgica. O mais extensamente utilizado é a PEI (injeção percutânea de etanol). Identificaram-se fatores preditivos relacionados com a resposta ao tratamento e taxas de sobrevida. O tamanho do tumor foi identificado como o melhor preditor de resposta ao tratamento. A PEI é altamente efetiva em tumores com menos de 30 mm, atingindo taxas de resposta completa em cerca de 80 a 90% dos casos; porém, tumores maiores que 30 mm ou lesões multinodulares têm menor chance de atingir necrose completa ⁽⁸⁷⁾. Na nossa casuística, a maioria dos pacientes foram submetidos a tratamentos percutâneos e obtivemos melhor sobrevida nos pacientes com CHC de até 20 mm. O limite de 20 mm está associado à

maior probabilidade de se alcançar necrose total de tumor e, conseqüentemente, a uma menor taxa de recorrência tumoral ^(68,87). Portanto, o tamanho do tumor está relacionado com a diferenciação patológica do CHC, a probabilidade de invasão vascular e também com o prognóstico dos pacientes com CHC após tratamentos potencialmente curativos, como ressecção cirúrgica e terapias ablativas.

Esses resultados questionam se o intervalo do rastreamento de pacientes cirróticos deveria ser diminuído. Trabalho realizado no nosso grupo mostrou que em pacientes submetidos ao rastreamento, o tamanho do CHC ao diagnóstico era diretamente proporcional ao intervalo do rastreamento ⁽¹¹⁾. Ou seja, os pacientes que tiveram o CHC detectado em tamanho menor que 20 mm apresentavam um menor intervalo entre a US sem lesão e a US com lesão. De acordo com as recomendações da AASLD (*American Society for the Study of Liver Disease*) em 2005, intervalos menores de rastreamento não trariam benefícios em termos de sobrevida ⁽⁸⁸⁾. Entretanto, considerando as dificuldades existentes no nosso meio para se aplicar o transplante hepático e sendo os tratamentos ablativos percutâneos a principal opção de tratamento para esses pacientes, a diminuição no intervalo de rastreamento talvez se justifique com o objetivo de diagnosticar o CHC com menos de 20 mm.

A presença de hipertensão portal é aceita como um forte preditor de mau prognóstico. O grupo de Barcelona relatou que HVPG ≥ 10 mmHg foi um importante preditor de descompensação hepática após a ressecção

hepática ⁽⁷⁴⁾. A medida do gradiente de pressão venosa hepática, entretanto, não é rotina em nosso meio. No nosso estudo, a presença de hipertensão portal foi definida por parâmetros clínico-laboratoriais (presença de varizes esofágicas e/ ou esplenomegalia com plaquetopenia). A maioria dos pacientes (79%) apresentava hipertensão portal e sua presença não esteve associada a pior prognóstico.

Em relação às variáveis sexo, idade e etiologia da cirrose hepática, não encontramos diferença estatisticamente significativa na taxa de sobrevida. Nos pacientes com VHB, o risco de desenvolver CHC está relacionado com o tempo de aquisição da infecção, presença de cirrose hepática e replicação viral ⁽¹⁵⁾. Na nossa amostra, os pacientes com VHB não apresentaram diferenças clínicas em relação aos pacientes com VHC, provavelmente por termos incluído apenas pacientes cirróticos. O risco de CHC parece ser maior nos pacientes do sexo masculino e de idade mais avançada ⁽⁵⁾. A relação desses fatores no prognóstico dos pacientes com CHC parece não ser importante, principalmente nos casos de CHC pequeno. Os valores de AST, ALT, FA e GGT variam, geralmente, com a atividade necro-inflamatória e têm pouca correlação com a função hepática; também não foram importantes na análise da sobrevida desses pacientes.

Com a disseminação do rastreamento, observa-se que uma porcentagem muito pequena dos CHC pequenos expressam quantidades elevadas de AFP. O papel da AFP, com o objetivo de detectar precocemente o CHC, é questionado. Atualmente, sugere-se que a AFP deve ser

abandonada como método de rastreamento e, talvez, ser utilizada apenas para confirmar o diagnóstico de CHC onde já houver suspeita ⁽⁵¹⁾. Apesar desses dados, na nossa casuística, foi o aumento da AFP que levou ao diagnóstico do tumor em 23 (31%) casos. A maioria dos nossos pacientes (71%) tinha AFP < 100 ng/ml. Na análise univariada, a presença de AFP > 100 ng/ml estava relacionada com pior prognóstico, o que não foi confirmado na análise multivariada. No sistema de estadiamento de CLIP, o nível de AFP (maior ou menor que 400 ng/ml) é uma variável com importantes implicações prognósticas ⁽⁷⁹⁾. Entretanto, com o desenvolvimento dos exames de imagem, e o diagnóstico cada vez mais precoce do CHC, o valor encontrado da AFP é, geralmente, menor que 400 ng/ml.

Na análise univariada, os pacientes com apenas um nódulo de CHC no momento do diagnóstico apresentaram melhor sobrevida. Na análise multivariada, a variável número de nódulos não foi um fator prognóstico independente. Isso se deve, provavelmente, ao fato de termos incluído na nossa casuística somente pacientes com, no máximo, três lesões. No escore de Tokyo, a presença de mais de três nódulos em CHC < 5 cm foi importante fator preditor de sobrevida e é uma das variáveis que compõe o escore. Sabe-se que o número de nódulos está associado à disseminação intra-hepática de células tumorais. Vários autores relataram grande diferença no prognóstico entre CHC uninodular ou multinodular após ressecção ⁽⁸¹⁾.

Alguns trabalhos tentam correlacionar a ecogenicidade do CHC pequeno com o grau de diferenciação histológica ⁽⁸⁹⁾. Tinha-se o conceito de que o CHC era predominantemente uma lesão hipoecóide à US. Alguns estudos, entretanto, demonstraram que até um terço das lesões não era hipoecóide. Um estudo asiático revelou correlação entre lesões hiperecóides e cinco parâmetros histológicos: necrose não-liquefeita, dilatação sinusoidal, hemorragia, transformação gordurosa e fibrose ⁽⁹⁰⁾. Esses achados não puderam ser confirmados por um grupo que avaliou pacientes não-asiáticos ⁽⁹¹⁾. No nosso estudo, avaliamos se a ecogenicidade do CHC pequeno no momento do diagnóstico poderia influenciar a curva de sobrevida. Avaliamos os pacientes com lesões hipoecóides *versus* o restante, e não encontramos diferença.

Os CHC pequenos menores que 20 mm podem ser divididos em dois tipos: o nodular e o nodular indistinto. No tipo nodular com margens indistintas, eles possuem, geralmente, 10-15 mm de diâmetro e, à US, podem se apresentar claramente como hipoecóide ou hiperecóide. Entretanto, na análise anátomo-patológica, a diferenciação com o parênquima normal é mais difícil. Esses achados são considerados como o nódulo de CHC mais precoce detectável clinicamente. Em geral, as células tumorais desse nódulo são compostas por células neoplásicas bem diferenciadas, uniformemente proliferadas e, dentro do tecido tumoral, há ainda muitos tratos portais, bem como tecido fibroso de nódulos regenerativos do fígado cirrótico ⁽⁸⁴⁾. Nesse estágio, o CHC parece crescer substituindo as células adjacentes e não há formação de cápsula. A

avaliação ultra-sonográfica das margens do tumor em precisas ou imprecisas foi feita com o objetivo de tentar avaliar tal aspecto da lesão. Não encontramos diferença entre esses dois grupos em termos de sobrevida. Entretanto, devemos salientar a dificuldade em realizar esse tipo de avaliação através da coleta retrospectiva dos dados.

A ressecção cirúrgica é uma opção de tratamento para os pacientes cirróticos com CHC altamente selecionados. Dos quatro pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica, duas pacientes faleceram em menos de 180 dias após a cirurgia, sendo que uma apresentou insuficiência hepática após a ressecção e a outra apresentava invasão vascular observada na peça ressecada. Num estudo de Bruix e colaboradores ⁽⁷⁴⁾, a sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção em cinco anos foi de 50%, mas os resultados foram bem heterogêneos. As análises posteriores encontraram duas variáveis pré-operatórias com capacidade prognóstica independente de prever sobrevida: a presença de hipertensão portal clinicamente relevante (definida como HPVG $\geq$ 10mmHg ou a presença de varizes esofageanas, esplenomegalia com contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) e níveis séricos de bilirrubina. Essas duas variáveis permitiram classificar os pacientes em três grupos, com sobrevida de cinco anos bem distintas. Os melhores candidatos atingem sobrevida de cinco anos em 74% dos casos e inclui pacientes sem hipertensão portal e com bilirrubina normal. Nos piores pacientes, a sobrevida de três anos é inferior a 50%, uma situação que é pior que a observada em pacientes não tratados em estágio avançado,

sugerindo que a ressecção pode até prejudicar a sobrevida em pacientes *Child-Pugh A* com perfil adverso.

O caso da paciente submetida à ressecção cirúrgica e detecção da invasão vascular somente através da análise anatomo-patológica ilustra as limitações ao considerarmos apenas a questão morfológica, e muitas vezes macroscópica, para predizermos o prognóstico dos pacientes com CHC. Estudos recentes têm demonstrado que o comportamento do CHC vai muito além da questão número e tamanho do tumor ⁽⁹²⁾. A avaliação e o estudo molecular dos pacientes com CHC são imprescindíveis para entendermos a história natural desse tumor e podermos aplicar terapias mais efetivas.

As séries iniciais sobre transplante hepático para CHC relataram resultados desanimadores em termos de recorrência (30-50% em três anos) e sobrevida (menos de 50% de cinco anos). Tal cenário foi o resultado de um critério de seleção muito amplo e que incluía pacientes em estágios avançados, a maioria dos quais se apresentava com três dos principais fatores adversos de sobrevida: tumores grandes ou multinodulares, invasão vascular macroscópica e disseminação extra-hepática. Esses dados forçaram a maioria dos grupos de transplante a refinar a seleção dos candidatos para identificar aqueles que não apresentariam recorrência do tumor e alcançariam a mesma sobrevida daqueles transplantados por condições não-malignas. Sobrevida de 75% em cinco anos, com taxas negligenciáveis de recorrência, foi conseguida ao restringir o transplante para pacientes com contra-indicação à ressecção e que apresentaram CHC

único com ≤ 50 mm ou até três tumores com ≤ 30 mm cada ⁽⁶²⁾. Embora se deva considerar que esses resultados foram obtidos quando a disponibilidade de órgãos permitia ficar na lista de espera por um curto período de menos de dois meses. A escassez de doadores pode aumentar o tempo de permanência na lista e isso reforça a necessidade de analisar o transplante de acordo com a análise com intenção de tratamento (*intention-to-treat analysis*) ⁽⁶⁹⁾.

Apesar de dispormos do transplante hepático como modalidade de tratamento do CHC, tal procedimento foi adotado em apenas quatro dos nossos pacientes. A lista de transplante que priorizava a ordem cronológica de entrada até julho de 2006, e a escassez de doadores cadáver no nosso meio foram os principais fatores limitantes. O tempo de espera de um paciente em lista era estimado em torno de três anos e meio. Após a mudança nas diretrizes sobre a lista de transplante hepático e a priorização dos pacientes com CHC para o transplante, acreditamos que mais pacientes submetidos ao rastreamento possam ser beneficiados com essa modalidade de tratamento.

Os resultados obtidos com tratamento percutâneo ablativo têm sido comparáveis aos obtidos com ressecção cirúrgica, em termos de sobrevida e tempo livre de recorrência do tumor ^(71,73). Dado que no nosso estudo poucos pacientes tinham condições para a ressecção cirúrgica e a lista de espera por um transplante hepático cadavérico era muito longa, a maioria deles foi submetida a tratamentos ablativos percutâneos (ablação por

radiofrequência e injeção percutânea de etanol). Nos últimos anos, vários métodos para destruição térmica do tumor através de aquecimento ou congelamento – inclusive a ablação por radiofrequência, ablação por microondas, ablação por *laser* e crioablação – foram desenvolvidos e testados ⁽⁹³⁾. Dentre eles, a RFA mostrou-se um competidor potencial com a PEI. A RFA apresenta maior efeito antineoplásico local que a PEI (margem de segurança, necrose tumoral); no entanto, os benefícios em termos de sobrevida não conseguiram ser demonstrados. No nosso meio, as dificuldades para aplicar a RFA no CHC pequeno referem-se principalmente ao custo e à disponibilidade do material que envolve esse procedimento.

No que diz respeito à quimioembolização (TACE) para tratamento do CHC, uma metanálise publicada pelo grupo de Barcelona mostra melhora na sobrevida dos pacientes com CHC irressecável submetidos a essa terapia ⁽⁹⁴⁾. Para os casos de CHC pequeno, os resultados em termos de sobrevida ainda são controversos. No estudo, nove pacientes foram submetidos à quimioembolização, e a indicação para tal procedimento estava relacionada com dificuldades técnicas para realizar o tratamento ablativo percutâneo. Também ainda não existe consenso sobre o tratamento para pacientes com CHC em lista de transplante hepático.

A sobrevida dos pacientes com CHC em estágio precoce é modificada pelo tratamento e, portanto, as variáveis com ele relacionadas deveriam ser incluídas como preditoras de prognóstico ^(47,68,87). Como o objetivo do nosso estudo não foi avaliar uma modalidade terapêutica

específica para o CHC, variáveis relacionadas com o tratamento não foram incluídas na análise univariada. A principal dificuldade, no nosso caso, estaria em definir o tipo de resposta ao tratamento, pois tal definição varia conforme o tipo de tratamento: ablativo percutâneo, tratamentos cirúrgicos e quimioembolização.

5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação do nosso estudo, por ser retrospectivo observacional, foi a dificuldade em adquirir dados em prontuários relacionados com o momento do diagnóstico. Algumas dessas informações poderiam influenciar a questão da sobrevida dessa amostra (por exemplo: *performance status*, presença de sintomas etc.). O motivo pelo qual alguns pacientes perderam o seguimento (por exemplo: óbito, mudança de grupo, efeito colateral do tratamento) não pôde ser esclarecido em alguns casos. O tamanho limitado da amostra (n=74) não permitiu que se fizesse a avaliação separada de cada modalidade de tratamento para o CHC.

Outra grande dificuldade do nosso trabalho foi definir o conceito de CHC pequeno. Ao se pesquisarem, na literatura médica, trabalhos que abordam o tema CHC pequeno, o tamanho varia entre 20 a 50 mm e o número pode ser um ou, geralmente, até três nódulos ^(62,68,75). Os

patologistas do Japão definem como CHC pequeno o tumor único com menos de 20 mm ⁽⁸⁵⁾. A maioria dos trabalhos que falam sobre CHC pequeno considera os critérios de Milão ou até três nódulos com menos de 30 mm. Optamos pela última definição devido às características do nosso grupo. O enfoque inicial do grupo era detectar lesões menores que 30 mm, passíveis de terapia ablativa percutânea com etanol.

Este trabalho teve como principal motivação mostrar ao nosso grupo os pontos que ainda precisam ser melhorados no manejo do CHC pequeno. Já houve muitos avanços no sentido de tentar melhorar a detecção do CHC em estágio inicial, no nosso serviço. Cerca de 70% dos CHC detectados por rastreamento são menores que 30 mm. Entretanto, ainda temos dificuldades nos outros passos do manejo do CHC, como a confirmação diagnóstica e a aplicação das modalidades terapêuticas. No início do estudo e ainda hoje, o acesso a exames de imagem, como a tomografia computadorizada e particularmente a ressonância nuclear magnética, impedia-nos de fazer o diagnóstico baseado nos critérios não invasivos de BCLC. Desse modo, acompanhávamos a evolução dessa lesão para que o diagnóstico de CHC fosse confirmado. O resultado das tentativas de biópsia era, muitas vezes, negativo e o nível de AFP < 100 ng/ml. Além disso, apesar de dispormos de transplante hepático no nosso meio, a escassez de órgãos e o tempo em lista de espera maior que três anos tornavam essa modalidade de tratamento uma raridade para esse grupo de pacientes. Esperamos que, com a mudança nos critérios de transplante hepático, os pacientes com

CHC se beneficiem dessa opção de tratamento para o tumor e para a cirrose hepática.

5.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento sobre a história natural de uma determinada doença e seus fatores prognósticos é essencial para estimar a sobrevida do paciente frente ao seu diagnóstico. Além disso, tais informações permitem avaliar o impacto potencial de um tratamento convencional ou experimental, bem como o desenho de um estudo prospectivo. No que se refere ao CHC pequeno, estamos observando uma melhora da sobrevida nos últimos anos. Esse cenário está relacionado com os avanços quanto ao momento do diagnóstico, ao manejo das complicações da cirrose hepática e à eficácia terapêutica específica do tumor. Enquanto a maioria dos pacientes não sobrevivia mais que um ano em séries antigas, a sobrevida de cinco anos de pacientes cirúrgicos pode ultrapassar a 70%. A história natural do CHC precoce não tratado, entretanto, é desconhecida, pois os candidatos em boas condições geralmente são tratados.

Com a disponibilidade de novos métodos de imagem, principalmente a ultra-sonografia, juntamente com a dosagem sérica da AFP, foram realizados estudos de rastreamento da população cirrótica, inicialmente nos países orientais e, depois, nos ocidentais, na segunda metade da década de

80. Um ponto que ainda precisa ser esclarecido é a relação custo-benefício desses programas de rastreamento. As avaliações positivas dos programas de rastreamento defendem que eles devem ser realizados de acordo com as características epidemiológicas de cada população e com as modalidades terapêuticas curativas disponíveis. Os melhores resultados encontrados estão ligados a situações que apresentam como tratamentos disponíveis a ressecção cirúrgica e o transplante hepático.

No Brasil, desde a década de 90, o transplante hepático é realizado nos grandes centros médicos. Até julho de 2006, a lista dos pacientes com indicação de transplante hepático era por ordem cronológica. Com a recente implantação dos critérios de gravidade, através do MELD, e a priorização em lista dos pacientes com CHC, espera-se um aumento no número de pacientes transplantados por CHC. Portanto, os nossos esforços para detectar o CHC em estágio inicial são ainda mais justificados frente a essa nova situação.

Apesar dos nossos resultados sobre a sobrevida do CHC pequeno ainda não serem animadores (sobrevida de cinco anos para 17%), eles representam um passo importante nos nossos estudos sobre o CHC. Sabemos que a aplicabilidade das terapias curativas depende muito da experiência de cada grupo. Além disso, a melhor seleção dos pacientes que serão submetidos ao rastreamento e a cada modalidade terapêutica é essencial nessa doença. Temos visto em algumas publicações e no nosso próprio dia-a-dia, que o tratamento do CHC pode, muitas vezes, piorar a

qualidade de vida dos pacientes cirróticos por motivos relacionados principalmente com a deterioração da função hepática.

Em uma perspectiva mundial, estima-se que a infecção pelo VHB diminuirá com a ampla utilização da vacina específica. O VHC, entretanto, continuará a ter um impacto global sobre o sistema de saúde num futuro imediato. No Brasil, a maior prevalência do anti-VHC é observada em indivíduos de trinta a cinquenta anos de idade, sugerindo que, nas décadas futuras, haverá um aumento da frequência de doença hepática crônica, o que inclui cirrose e CHC. Hoje se encontra a presença de marcadores para hepatite C em até 70% dos pacientes com CHC no Brasil. Além disso, não se sabe qual será a importância dos casos de esteato-hepatite não alcoólica evoluindo para cirrose e suas complicações. Esse cenário nos aponta os problemas que surgirão num futuro próximo e os pontos sobre os quais devemos concentrar nossos estudos.

6 Conclusões

1. A sobrevida dos pacientes cirróticos que desenvolvem CHC, mesmo quando diagnosticado em tamanho pequeno, é baixa, chegando a menos de 20% em cinco anos.
2. A presença de invasão vascular está associada a um prognóstico ruim dos pacientes com CHC, independentemente do tamanho.
3. Os programas de rastreamento em cirróticos devem buscar a detecção do CHC em tamanho menor que 20 mm, principalmente nos serviços onde o transplante hepático não é realizado e tratamento percutâneo ablativo é disponível.

7 Anexos

Anexo - Variáveis analisadas dos 74 pacientes incluídos no estudo.

Paciente	Sexo	Idade	Status (1=obito)	Sobrevida_meses	Screening (1=sim)	Albumina	RNI	Bilirrubina	Ascite (1=ausente; 2= leve-moderada; 3=volumosa)	Encefalopatia (1=ausente; 2=grau I-II; 3=grau III-IV)	Child-Pugh pontuação	Plaquetas	Hipertensao_portal	AFP	ALT	AST	GGT	FA	Creatinina	MELD	Exame_suspeito (1 = AFP; 2 = US; 3 = TC)	Numero_nodulos	Diametro_Maior	Margens_Maior (1=Precisa)	Ecogenicidade_Maior (1 = hipo; 2 = hiper; 3 = iso; 4 = misto)	Invasao_vascular (1=presente)	Diagnóstico CHC (1 = histologia; 2 = 2 exames de imagem; 3 = imagem + AFP; 4 = aumento US + imagem)	Tto_CHC (1 = nenhum; 2 = peit; 3 = radiofrequencia; 4 = quimioembolizacao; 5 = ressecao; 6 = transplante)	Etiologia (1 = virus hepatite C; 2 = virus hepatite B; 3 = alcool; 4 = outras)
1	M	71	1	34	1	3,2	1,33	2	1	1	6	92000	S	83,3	29	50	44	96	0,8	11	1	3	19	1	1	0	1	2	2
2	M	45	0	86	1	4,1	1,4	3	2	1	8	114000	S	28,3	141	100	114	241	0,9	15	2	1	19	0	4	0	2	6	2
3	F	67	1	4	1	2,47	1,6	3	2	1	9	49000	S	3,4	28	34	31	78	0,9	16	2	1	30	0	2	1	4	1	1
4	M	75	1	6	1	2,7	1,67	3	2	2	11	73000	S	238	55	113	19	89	1,2	18	1	1	25	1	1	1	3	3	4
5	M	46	0	11	1	3,8	1,24	2	1	1	5	144000	S	28,1	86	176	414	173	0,9	10	2	1	20	1	1	0	4	1	1
6	M	61	1	14	1	3,4	1,3	1	3	2	9	146000	S	6,3	30	58	157	130	0,8	11	2	1	21	1	2	0	4	2	3
7	M	69	1	31	1	4,2	1,2	1	1	1	5	58000	S	17,6	79	75	41	94	1,0	9	2	1	20	0	1	0	1	3	1
8	F	59	1	10	1	2,7	1,63	5	1	1	9	63000	S	665	47	170	49	161	0,6	18	1	1	30	1	1	0	3	4	1
9	M	39	0	39	1	3,6	1,42	1	1	1	5	74000	S	10,4	85	112	62	132	0,8	11	2	2	20	1	4	0	1	2	1
10	F	49	1	4	1	2,9	1,6	6	2	1	9	57000	S	272,7	34	142	71	232	1,2	20	2	2	27	1	2	1	2	2	1
11	M	60	0	22	1	3,7	1,2	1	1	1	5	103000	S	12,6	63	54	155	109	0,9	9	2	2	13	0	1	0	1	2	2
12	F	67	1	43	1	4,3	1,24	1	2	1	6	85000	S	10,9	20	23	106	187	0,8	10	2	1	26	1	1	0	1	2	1
13	F	49	1	5	1	3,3	1,31	1	1	1	6	79000	S	320	76	90	37	120	0,7	10	1	1	20	1	2	0	4	5	2
14	M	57	1	11	0	3,8	1,3	1	1	1	5	95000	S	16,6	13	44	79	104	1,0	11	2	3	30	1	2	0	1	1	1
15	M	65	0	23	1	3,7	1,15	1	1	1	5	93000	S	12,8	33	34	89	110	0,8	8	2	2	15	0	1	0	2	2	3

continua

Anexo - Variáveis analisadas dos 74 pacientes incluídos no estudo.

continuação

Paciente	Sexo	Idade	Status (1=obito)	Sobrevida_meses	Screening (1=sim)	Albumina	RNI	Bilirrubina	Ascite (1=ausente; 2= leve-moderada; 3=volumosa)	Encefalopatia (1=ausente; 2=grau I-II; 3=grau III-IV)	Child-Pugh pontuação	Plaquetas	Hipertensao_portal	AFP	ALT	AST	GGT	FA	Creatinina	MELD	Exame_suspeito (1 = AFP; 2 = US; 3 = TC)	Numero_nodulos	Diametro_Maior	Margens_Maior (1=Precisa)	Ecogenicidade_Maior (1 = hipo; 2 = hiper; 3 = iso; 4 = misto)	Invasao_vascular (1=presente)	Diagnóstico CHC (1 = histologia; 2 = 2 exames de imagem; 3 = imagem + AFP; 4 = aumento US + imagem)	Tto_CHC (1 = nenhum; 2 = peit; 3 = radiofrequencia; 4 = quimioembolizacao; 5 = ressecao; 6 = transplante)	Etiologia (1 = virus hepatite C; 2 = virus hepatite B; 3 = alcool; 4 = outras)
16	M	41	0	35	1	4,3	1,3	1	1	1	5	83000	S	20,6	57	49	159	102	1.1	11	2	1	19	1	1	0	4	2	2
17	M	47	1	32	1	3,9	1,11	1	1	1	5	75000	S	24,8	42	39	222	116	1.0	7	2	1	13	1	1	0	1	2	2
18	F	54	0	23	1	2,7	1,81	3	2	1	10	52100	S	21,6	65	131	72	158	0.7	17	2	1	23	1	2	0	4	1	1
19	M	32	0	29	1	1,47	1,08	3	2	1	10	258000	S	1,3	44	104	291	554	1.0	11	2	1	19	1	1	0	1	2	4
20	M	71	0	29	1	4,06	1,07	1	1	1	5	153000	N	24,9	87	111	86	92	0.8	8	2	1	30	1	3	0	2	5	1
21	F	61	1	33	1	4,1	1,1	2	2	1	6	79000	S	4,6	56	55	21	74	0.7	10	2	1	22	1	1	0	4	3	1
22	M	70	0	31	1	3,38	1,15	1	1	1	6	63000	S	20,7	127	111	54	122	0.7	9	2	1	11	1	1	0	1	2	1
23	M	71	0	8	0	2,7	1,26	4	2	1	10	151000	N	5,6	64	135	44	155	0.8	14	2	1	14	0	1	0	2	2	1
24	M	52	1	23	1	2,92	1,72	3	1	2	9	92000	S	347	27	49	77	108	0.8	16	1	1	16	1	2	0	3	2	1
25	M	49	1	45	1	3,3	1,73	2	2	2	9	80000	S	3,7	23	39	60	124	1.2	16	2	1	19	1	1	0	2	4	2
26	M	60	0	35	1	4,4	1,16	1	1	1	5	175000	N	49,2	39	29	39	63	0.9	7	2	1	18	0	1	0	4	2	2
27	M	72	1	18	1	5,1	1,36	1	1	1	5	86400	N	176,4	20	12	110	146	1.0	9	2	2	30	1	4	0	1	2	4
28	M	52	0	19	1	3,1	1,25	2	1	1	6	93000	S	106,6	212	303	640	112	0.7	10	1	1	24	1	4	0	4	1	1
29	M	51	0	41	0	3,3	1,44	2	1	1	7	150000	N	935	116	123	231	138	0.8	13	1	2	30	1	1	0	3	3	1
30	M	67	1	19	0	4,8	1,18	1	1	1	5	246000	N	5	39	45	110	101	1.0	8	2	2	28	1	1	0	2	2	1

continua

Anexo - Variáveis analisadas dos 74 pacientes incluídos no estudo.

continuação

Paciente	Sexo	Idade	Status (1=obito)	Sobrevida_meses	Screening (1=sim)	Albumina	RNI	Bilirrubina	Ascite (1=ausente; 2= leve-moderada; 3=volumosa)	Encefalopatia (1=ausente; 2=grau I-II; 3=grau III-IV)	Child-Pugh pontuação	Plaquetas	Hipertensao_portal	AFP	ALT	AST	GGT	FA	Creatinina	MELD	Exame_suspeito (1 = AFP; 2 = US; 3 = TC)	Numero_nodulos	Diametro_Maior	Margens_Maior (1=Precisa)	Ecogenicidade_Maior (1 = hipo; 2 = hiper; 3 = iso; 4 = misto)	Invasao_vascular (1=presente)	Diagnóstico CHC (1 = histologia; 2 = 2 exames de imagem; 3 = imagem + AFP; 4 = aumento US + imagem)	Tto_CHC (1 = nenhum; 2 = peit; 3 = radiofrequencia; 4 = quimioembolizacao; 5 = ressecao; 6 = transplante)	Etiologia (1 = virus hepatite C; 2 = virus hepatite B; 3 = alcool; 4 = outras)
31	M	55	0	34	1	4,35	1,14	1	1	1	5	181000	N	2,1	109	83	53	52	0,8	8	2	1	26	1	2	0	4	2	1
32	M	77	1	4	0	2,55	1,75	5	2	2	12	133000	S	365	62	107	502	294	0,9	19	1	2	24	1	1	0	4	1	3
33	M	63	1	38	1	3,9	1,4	1	2	2	7	95500	S	109	37	33	40	74	1,3	13	3	1	30	0	1	0	1	3	3
34	M	58	1	4	1	3,4	1,55	5	3	2	11	52000	S	46,8	60	63	25	108	0,8	17	1	2	26	1	2	0	4	1	1
35	F	71	0	27	0	3,5	1,4	1	1	1	5	83000	S	10	60	60	40	110	0,8	10	2	2	17	1	4	0	2	2	1
36	M	42	1	14	1	3,6	1,19	2	1	1	6	87000	S	6,6	47	45	309	118	0,7	11	2	2	30	1	1	0	2	4	1
37	M	61	0	39	1	3,59	1,35	1	2	1	6	292000	S	8,2	15	25	146	64	0,9	10	3	1	25	1	1	0	2	6	3
38	M	60	0	20	1	4,5	1,19	1	1	1	5	151000	N	11,4	40	40	29	76	1,0	9	2	1	16	1	1	0	4	2	2
39	M	51	1	8	1	3,1	1,6	3	2	1	8	57000	S	9,5	61	102	161	93	1,2	17	2	1	28	0	1	0	4	2	1
40	M	61	1	35	0	2,8	1,34	3	2	1	8	77000	S	21,9	145	104	69	297	0,9	14	2	2	30	1	1	0	2	4	1
41	M	46	0	28	0	3,7	1,45	2	1	1	5	67000	S	10	50	67	75	89	0,8	13	2	1	30	1	4	0	1	4	1
42	F	58	0	19	0	3,2	1,12	1	1	1	6	122000	N	69	56	79	180	210	1,0	8	2	1	19	1	4	0	4	5	1
43	F	72	1	1	1	2,6	1,68	6	3	2	12	111000	S	1796	53	110	183	231	0,9	19	1	3	29	1	2	0	3	1	1
44	F	52	1	49	1	3,3	1,4	3	2	1	8	80000	S	366	118	177	81	143	0,9	14	1	1	30	0	3	0	2	4	1
45	F	73	1	29	1	3,4	1,2	1	1	1	6	86000	S	4,9	151	188	131	192	0,8	9	2	1	17	0	1	0	1	3	1

continua

Anexo - Variáveis analisadas dos 74 pacientes incluídos no estudo.

continuação

Paciente	Sexo	Idade	Status (1=obito)	Sobrevida_meses	Screening (1=sim)	Albumina	RNI	Bilirrubina	Ascite (1=ausente; 2= leve-moderada; 3=volumosa)	Encefalopatia (1=ausente; 2=grau I-II; 3=grau III-IV)	Child-Pugh pontuação	Plaquetas	Hipertensao_portal	AFP	ALT	AST	GGT	FA	Creatinina	MELD	Exame_suspeito (1 = AFP; 2 = US; 3 = TC)	Numero_nodulos	Diametro_Maior	Margens_Maior (1=Precisa)	Ecogenicidade_Maior (1 = hipo; 2 = hiper; 3 = iso; 4 = misto)	Invasao_vascular (1=presente)	Diagnóstico CHC (1 = histologia; 2 = 2 exames de imagem; 3 = imagem + AFP; 4 = aumento US + imagem)	Tto_CHC (1 = nenhum; 2 = peit; 3 = radiofrequencia; 4 = quimioembolizacao; 5 = ressecao; 6 = transplante)	Etiologia (1 = virus hepatite C; 2 = virus hepatite B; 3 = alcool; 4 = outras)
46	M	61	1	14	1	3,2	1,3	3	2	1	8	110000	S	22,9	28	71	39	257	1.0	14	1	1	17	0	3	0	2	4	2
47	M	43	0	21	1	3,4	1,7	2	2	1	8	46000	S	4,4	163	267	188	123	0.6	15	2	1	18	0	1	0	4	2	1
48	M	69	0	3	0	3,6	0,95	1	1	1	5	213000	N	3,5	25	33	32	59	2.7	16	2	1	12	0	1	0	4	3	1
49	M	63	0	23	0	3,8	1,57	2	1	1	6	44000	S	51,6	37	55	26	51	0.7	15	1	1	23	0	2	0	2	2	1
50	M	64	0	26	1	3,64	1,14	1	1	1	5	50000	S	48,2	24	32	114	128	1.2	10	2	2	30	1	1	0	4	2	1
51	F	50	1	6	1	3,6	0,97	1	1	1	5	208000	N	1186	35	42	228	131	0.6	6	1	1	25	1	2	0	3	5	2
52	M	59	0	23	1	4,3	1,01	1	1	1	5	106000	N	18	70	51	106	59	0.9	6	2	1	17	1	4	0	4	2	1
53	M	53	1	14	0	3,3	1,42	2	1	1	6	70000	S	461,5	123	110	265	180	0.9	13	1	2	10	1	2	0	1	2	1
54	F	75	0	32	1	3	1,36	1	1	1	6	72000	S	66,2	79	113	82	115	0.9	11	1	1	30	0	1	0	1	2	1
55	M	67	1	7	1	3,7	1,91	2	2	1	8	88000	S	9,1	126	168	77	65	0.9	17	2	1	18	1	1	0	1	2	1
56	M	69	0	10	0	2,94	1,69	1	2	1	7	59000	S	9,9	61	38	31	184	0.8	14	2	1	20	1	2	0	1	2	1
57	M	51	0	23	1	3,3	1,41	1	1	1	6	46000	S	225,7	244	172	225	144	0.8	11	1	1	20	0	2	0	4	2	1
58	M	54	1	17	1	2,7	1,33	4	1	1	9	93000	S	381,9	53	76	86	372	0.9	14	1	2	27	1	1	0	1	2	1
59	M	50	0	14	1	3,9	1,17	2	1	1	6	63000	S	30,9	98	76	414	293	0.8	11	2	1	17	1	1	0	4	2	1

continua

Anexo - Variáveis analisadas dos 74 pacientes incluídos no estudo.

conclusão																													
Paciente	Sexo	Idade	Status (1=obito)	Sobrevida_meses	Screening (1=sim)	Albumina	RNI	Bilirrubina	Ascite (1=ausente; 2= leve-moderada; 3=volumosa)	Encefalopatia (1=ausente; 2=grau I-II; 3=grau III-IV)	Child-Pugh pontuação	Plaquetas	Hipertensao_portal	AFP	ALT	AST	GGT	FA	Creatinina	MELD	Exame_suspeito (1 = AFP; 2 = US; 3 = TC)	Numero_nodulos	Diametro_Maior	Margens_Maior (1=Precisa)	Ecogenicidade_Maior (1 = hipo; 2 = hiper; 3 = iso; 4 = misto)	Invasao_vascular (1=presente)	Diagnóstico CHC (1 = histologia; 2 = 2 exames de imagem; 3 = imagem + AFP; 4 = aumento US + imagem)	Tto_CHC (1 = nenhum; 2 = peit; 3 = radiofrequencia; 4 = quimioembolizacao; 5 = resseccao; 6 = transplante)	Etiologia (1 = virus hepatite C; 2 = virus hepatite B; 3 = alcool; 4 = outras)
60	M	51	1	29	0	3,3	1,27	1	1	1	6	107000	S	8,3	67	73	387	154	0.9	9	2	1	13	1	1	0	1	2	2
61	M	48	0	36	1	4,6	1,32	1	1	1	5	130000	S	50,6	35	26	66	51	1.0	11	1	1	22	1	1	0	4	2	1
62	M	37	1	12	0	3,3	1,35	2	1	1	7	57000	S	18,5	56	87	41	168	0.8	13	2	1	25	1	3	0	2	6	2
63	F	61	1	38	0	3,8	1,35	1	2	1	6	98000	S	9,5	69	65	110	133	0.8	10	2	1	15	1	1	0	2	2	1
64	M	51	0	18	1	3,3	1,66	2	1	1	6	103000	S	4,2	53	60	48	173	0.7	13	2	2	19	1	1	0	4	2	1
65	M	68	0	20	0	3,6	1,17	4	1	1	7	125000	S	1,4	27	71	374	169	0.8	13	2	1	24	1	1	0	4	2	3
66	F	58	1	21	0	2,7	1,78	6	2	1	11	80000	S	110,2	90	98	108	257	0.6	20	1	2	30	1	1	0	3	2	2
67	M	63	0	26	0	3,7	1,34	1	1	1	5	80000	S	8,1	51	60	87	83	0.9	9	2	1	30	1	1	0	2	4	2
68	F	55	1	28	1	4,5	1,14	1	1	1	5	143000	N	144,6	52	50	90	58	0.8	9	2	1	13	1	1	0	2	6	2
69	F	49	1	18	1	3,5	1,8	2	1	1	7	70000	S	140	35	54	212	136	0.8	16	1	1	25	1	1	0	3	4	1
70	M	63	1	11	1	4,23	1,19	1	1	1	5	141000	S	121,8	44	36	119	74	0.8	9	1	1	26	0	1	0	3	2	1
71	F	70	1	21	1	4,4	1,06	1	1	1	5	230000	N	28,3	37	46	107	76	0.6	7	2	2	30	0	1	0	1	3	4
72	M	53	1	13	0	2,27	1,74	4	2	2	12	70000	S	28,6	138	156	67	127	1.1	19	2	1	23	1	1	0	4	1	1
73	F	73	0	81	1	3,8	1,2	1	1	1	5	138000	N	206,9	74	92	78	124	1.1	9	1	1	20	1	1	0	1	2	1
74	F	52	0	50	1	3,6	1,3	1	1	1	5	69000	S	2,2	31	50	98	111	0.7	9	2	1	13	1	1	0	1	3	1

8 Referências

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94(2):153-6.
2. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004; 127(5 Suppl 1):S5-S16.
3. Okuda K. Epidemiology. In: Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L, editores: *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. London: Greenwich Medical Media; 1997. p.3-16.
4. Bosch FX. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Tabor E, editores: *Liver Cancer*. New York, Churchill Livingstone, 1997. p.13-28.
5. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004; 127: S35-S50.
6. Kew MC. Hepatocellular carcinoma with or without cirrhosis. A comparison in Southern African Blacks. *Gastroenterology* 1989; 97: 136-139.

-
7. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993;328:1797–801.
 8. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, Linares A, Perez R, Sotorrios NG, Martinez I, Rodrigo L. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2003; 37: 520-527.
 9. Gonçalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianopolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1997; 39(3):165-70.
 10. Carrilho FJ. Carcinoma hepatocelular e cirrose hepática. Estudo caso-controle de variáveis clínicas, bioquímicas, sorológicas e histológicas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina: Universidade de São Paulo; 1993
 11. Paranaguá-Vezozzo DC, Kikuchi LOO, Matielo CE, Chagas AL, Mello ES, Alves VA, Ono-Nita SK, Carrilho FJ. Incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients in Sao Paulo, Brazil. *Hepatology* 2006; 44(4):504A.

-
12. Colombo M, Sangiovanni A. Etiology. In: Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L, editores: *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. London, Greenwich Medical Media, 1997. p.17-26.
 13. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.* 2002; 31(4):339-46.
 14. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129–1132.
 15. Chan HLY, Sung JJY. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Sem Liver Dis* 2006; 26 (2): 153-157.
 16. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2002; 347: 168-74
 17. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, Castelnau C, Valla D, Degott C, Marcellin P.. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543-546

-
18. Yu MW. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 265-72
 19. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1855-9.
 20. Raimondo G, Balsano C, Craxi A, Farinati F, Levrero M, Mondelli M, Pollicino T, Squadrito G, Tiribelli C. Occult hepatitis B virus infection. *Dig Liver Dis*. 2000;32:822–6.
 21. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Cacciola I, Raffa G, Craxi A, Farinati F, Missale G, Smedile A, Tiribelli C, Villa E, Raimondo G. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126:102-110.
 22. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007; 46(1): 160-70.
 23. Saraiva, R. Ocorrência da infecção oculta pelo vírus da hepatite B em pacientes com cirrose hepática pelo vírus da hepatite C com ou sem carcinoma hepatocelular [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

24. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, Ting LT, Chang FY, Lee SD. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998; 28: 231-236.

25. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Ventur M, Vall M, Bruguera M, Bru C, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*. 1989; 2: 1004–6.

26. Bruix J. Clinical presentation. In: Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L, editores: *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. London, Greenwich Medical Media, 1997. p.53-58.

27. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, Di Carlo V, Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991;325: 675-80.

28. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene*. 2006 25(27): 3834-47.

-
29. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(4):323-31.
 30. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004; 127(5 Suppl 1):S87-96.
 31. Colombo M. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992; 15: 225-36.
 32. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, Groopman JD, Gao YT, Henderson BE. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1992; 339(8799):943-6.
 33. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, Zhu YR. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen.* 2003;10(4):204-9.
 34. Hussain SP, Schwank J, Staib F, Wang XW, Harris CC. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene.* 2007 26(15):2166-76.

35. Deugnier Y, Turlin B. Other causes of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Tabor E, editores: *Liver Cancer*. New York, Churchill Livingstone, 1997. p.97-110.
36. Palmer JR, Rosenberg L, Kaufman DW, Warshauer ME, Stolley P, Shapiro S. Oral contraceptive use and liver cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1989;130(5):878-82.
37. Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6532):1355-7.
38. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S72-S78.
39. El-Serag, HB. Hepatocellular Carcinoma: Recent Trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127:S27-S34.
40. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AM. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S97-103.
41. El-Serag, HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340(10):745-50.

-
42. Kurtz RC. Hepatocellular carcinoma and coinfection with hepatitis B and C. Making a difficult situation worse. *Cancer*. 1999;86(5):741-3.
 43. El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology*. 2001;33(1):62-8.
 44. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
 45. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, De Franchis R, Colombo M. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1005-14.
 46. Istituto Superiore di Sanità [on-line]. Disponível em <http://www.mortalita.iss.it>
 47. Bruix J, Boix L, Sala M, Llovet JM. Focus on hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*. 2004;5(3):215-9.
 48. Cottone M, Virdone R, Fusco G, Orlando A, Turri M, Caltagirone M, Maringhini A, Sciarrino E, Demma I, Nicoli N. Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis: a comparison of natural history and surgical treatment. *Gastroenterology* 1989;96:1566-71.

-
49. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 1989;64(10):2117-20.
 50. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, De Notariis S, Roda E, Bernardi M.. Serum AFP for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBs AG and anti HCV status. *J Hepatol* 2001; 34: 570-75.
 51. Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001; 34: 603-605.
 52. O'Malley ME, Takayama Y, Sherman M. Outcome of small (10–20 mm) arterial phase-enhancing nodules seen on triphasic liver CT in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1523–1528.
 53. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, Marita M, Saisho H, Tsuchiya Y, Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289-298.

54. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-137.
55. Bolondi L, Sofia A, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259.
56. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-85.
57. Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330– 335.
58. Chen TH, Chen CJ, Yen MF, Lu SN, Sun CA, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Duffy SW. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. *Int J Cancer* 2002;98:257–261.

-
59. Hassoun Z, Gores GJ. Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Clinic Gastroenterol Hepatol* 2003;1:10–18.
 60. Sette Júnior, Hoel; Barros, Maurício Fernando de Almeida; Cury, Renato Ayroza; Pessoa, Mário Guimarães; Osawa, Catarina. Liver transplant: organ procurement, allocation, and distribution policies in Brazil. *Gastroenterol Endosc Dig* 2000;19(1):28-36.
 61. Ebara M. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma – indications and therapeutic results. *Asian Med J* 1996; 39(11) 563-71.
 62. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *New Engl J Med* 1996; 334: 693.
 63. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
 64. Child CG, Turcotte JG: Surgery in portal hypertension. In: Child CG, editorL: *Major Problems in Clinical Surgery: The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia, W B Saunders, 1964. p.1-85.

-
65. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R.
Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
66. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in candidates with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33: 464-470.
67. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H.
Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1214-1220.
68. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, Kondo F, Saisho H. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol.* 2005 Sep;43(3):458-64.
69. Llovet JM, Fuster J, Bruix J and the Barcelona Liver Cancer Study group. Intention to treat analysis of radical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection vs. transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434.

-
70. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, Torzilli G. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):522-6.
71. Daniele B, De Sio I, Izzo F, Capuano G, Andreana A, Mazzanti R, Aiello A, Vallone P, Fiore F, Gaeta GB, Perrone F, Pignata S, Gallo C; CLIP Investigators. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(1):63-7.
72. Liao CS, Yang KC, Yen MF, Teng LL, Duffy SW, Chen TH. Prognosis of small hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial chemoembolization. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(11):1095-104.
73. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, Kosuge T. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):707-13.

74. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodes J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022.
75. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, França A, Brú C, Navasa M, Ayuso MC, Solé M, Real MI, Vilana R, Rimola A, Visa J, Rodés J. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-1577.
76. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918–28.
77. Sobin L, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 1997.
78. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma: a need for reclassification. *Ann Surg* 2003;237:376-83.

79. The CLIP Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28: 751-5.
80. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, Rapaccini GL, Gasbarrini G. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54: 411-418.
81. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Makuuchi M, Omata M. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut*. 2005 Mar;54(3):419.
82. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004;101(4):796-802.
83. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res*. 2003;26(2):142-147.

-
84. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl.* 2004;10(2 Suppl 1):S3-8.
 85. Kojiro M. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Tabor E, editores: *Liver Cancer*. New York, Churchill Livingstone, 1997. p.165-88.
 86. Mello ES. Macronodules in cirrhotic liver: morphological findings with emphasis in gross features, proliferation and apoptosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2002; 44(2):104-114.
 87. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, Bru C, Bruix J, Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2004;40(6):1352-60.
 88. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-36.
 89. Kim KA, Lee WJ, Lim HK, Park CM, Park CK, Cha IH, Seol HY. Small hepatocellular carcinoma: ultrasonographic findings and histopathologic correlation. *Clin Imaging.* 2003;27(5):340-5.

-
90. Tanaka S. The correlation between histologic features and the echogenicity in Asian hepatocellular carcinomas (HCCs) is not applicable to non-Asian HCCs. *J Ultrasound Med.* 2000;19(10):687-8.
 91. Wachsberg RH, Klein KM, Von Hagen S. Non-Asian hepatocellular carcinoma: correlation between histologic features and echogenicity. *J Ultrasound Med.* 2000 Apr;19(4):231-4.
 92. Marsh JW, Finkelstein SD, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bandos A, Subotin M, Dvorchik I. Genotyping of hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients adds predictive power for determining recurrence-free survival. *Liver Transpl.* 2003;9(7):664-71.
 93. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 2003;228(1):235-40.
 94. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429-42.