

Dissertação / Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Abordagem Diagnóstica do Carcinoma Hepatocelular

Sílvia Maria de Oliveira Lopes

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante
Ano lectivo 2009/2010

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Morada: Rua Bela de Eirós, nº 58
4405-531 – Valadares – Portugal
silviamolopes@hotmail.com

Orientador:

António Carlos Alves Santos

Licenciado em Medicina

Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António

Porto 2010

Resumo

Introdução: O Carcinoma Hepatocelular é a quarta principal causa de morte relacionada com cancro no mundo, resultando em 250.000 a um milhão de mortes por ano, globalmente. Está associado a uma elevada mortalidade, sendo o número de mortes anuais por Carcinoma Hepatocelular virtualmente idêntico à incidência, em todo o mundo.

Objectivos: Realizar uma revisão da bibliografia publicada de forma a definir a abordagem diagnóstica do Carcinoma Hepatocelular.

Desenvolvimento: O Carcinoma Hepatocelular desenvolve-se, geralmente, no contexto de uma doença hepática crónica, particularmente hepatite vírica, e possui uma distribuição geográfica heterogénea que, provavelmente, reflecte as diferenças na prevalência dos factores de risco nas distintas áreas do globo. A incidência de CHC aumenta com a idade, sendo 4 a 8 vezes mais comum no sexo masculino.

O Carcinoma Hepatocelular apresenta-se, geralmente, num estadio tardio da sua história natural, tendo muitos dos pacientes doença intratável à apresentação. A sobrevivência média após o diagnóstico situa-se aproximadamente entre 6 e 20 meses.

O diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular pode ser difícil e muitas vezes requer o uso de marcadores sorológicos, modalidades de imagem e confirmação histológica.

Conclusões: O Carcinoma Hepatocelular é muito mais frequente em pacientes com Doença Hepática crónica ou cirrose. O seu diagnóstico pode ser difícil, e frequentemente é necessário o recurso a marcadores sorológicos como a Alfafetoproteína, modalidades de imagem (Ultrassonografia, Tomografia Axial Computorizada e Ressonância Magnética Nuclear, e confirmação histológica por biópsia. Geralmente, um aspecto clássico de Carcinoma Hepatocelular numa destas modalidades de imagem, combinada com uma concentração sorológica de Alfafetoproteína elevada, no contexto clínico apropriado é suficiente para estabelecer o diagnóstico. Contudo, o Carcinoma Hepatocelular é frequentemente diagnosticado numa fase tardia.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular, Alfafetoproteína, Ultrassonografia, AASLD, TNM, Okuda, CLIP, Child-Pugh.

Abordagem diagnóstica do Carcinoma Hepatocelular

1) Introdução : Epidemiologia e Etiopatogenia

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é um tumor maligno primário do fígado, que geralmente se desenvolve num contexto de doença hepática crónica, e possui uma elevada mortalidade, resultando em cerca 250.000 a um milhão de mortes por ano, globalmente (1-4). Este carcinoma possui uma distribuição variável consoante a área geográfica, a idade e o género, sendo esta variabilidade provavelmente determinada por factores etiológicos específicos (5).

O cancro hepático corresponde à quarta causa de morte relacionada com cancro, mundialmente, e à terceira causa mais comum entre os homens. O número de mortes por ano, devido a CHC é virtualmente idêntico à sua incidência em todo o mundo, o que realça a alta mortalidade desta doença agressiva (6).

A incidência do CHC varia muito de acordo com a localização geográfica (tabela 1), consoante os grupos étnicos dentro do mesmo país, assim como entre regiões do mesmo país (1). É provável que estas diferenças extremas na distribuição do CHC se devam às variações regionais de exposição aos vírus da hepatite (cuja frequência é maior nas regiões de elevada incidência de CHC) e a outros patogéneos ambientais como as aflatoxinas, água contaminada e o mastigar da noz de betel.

As regiões de elevada incidência (>15 casos/100.000/ano) incluem a África Subsaariana, República Popular da China, Hong Kong e Taiwan (1). Cerca de 40% dos casos de CHC ocorrem na República da China, que possui uma incidência anual de 137.000 casos (7). O Japão possui uma das maiores taxas de incidência de CHC relacionado com infecção crónica por vírus da hepatite C (VHC).

As regiões de incidência intermédia incluem países do Este e Oeste Europeu, Tailândia, Indonésia, Jamaica, Haiti, Nova Zelândia e Alasca (1).

As áreas de baixa incidência incluem América do Norte e do Sul, a maior parte da Europa, Austrália e partes do Médio Oriente (<3 casos/100.000/ano).

Os homens são muito mais propensos a desenvolver CHC, sendo a disparidade mais pronunciada nas regiões de elevada incidência, nas quais a relação média entre homens e mulheres é de 3,7:1 (4). Estas diferenças na distribuição por sexo não estão completamente compreendidas, mas pensa-se que reflectem as variações nos estados de portador de hepatite, exposição a toxinas ambientais e ao efeito trófico dos androgénios (4).

A maioria dos casos de CHC ocorre em pacientes com Doença Hepática crónica ou cirrose, portanto, os pacientes mais velhos com doença hepática de longa data são mais propensos a desenvolver CHC.

Vários estudos prospectivos realizados na Ásia e Oeste da Europa verificaram que a idade média de apresentação do CHC situa-se entre os 50 e 60 anos (8-10), enquanto na África Subsaariana, a idade média de apresentação é aos 33 anos (11).

Factores de risco para o desenvolvimento de CHC:

Os factores de risco conhecidos para o desenvolvimento de CHC constituem a infecção crónica pelo VHC, o estado de portador de hepatite B, a Hemocromatose Hereditária e a cirrose de quase qualquer causa (12). Contudo, o CHC pode desenvolver-se em pacientes sem factores de risco conhecidos. (13).

- A associação entre o estado de portador de Hepatite B e CHC foi demonstrada em vários estudos (8,10,14-16). Num estudo realizado em *Taiwan*, o risco relativo de CHC em portadores do Antígeno de Superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) foi 223 vezes superior aos não-portadores (8). Noutro estudo, o risco relativo de CHC foi 6,9 entre os pacientes Japoneses com cirrose ou hepatite crónica (10). O vírus da hepatite B (VHB) também pode estar envolvido na patogénese do CHC em pacientes que são HBsAg- negativos.

Por outro lado, o risco de CHC é muito maior nos indivíduos que são HBeAg-positivos (HBeAg é uma proteína do nucleocapsídeo viral do VHB, produzida durante a replicação viral activa) comparativamente àqueles que são HBsAg-positivos, mas HBeAg-negativos (17-22).

O risco de CHC também parece estar relacionado com os níveis serológicos de ADN (ácido desoxirribonucleico) VHB, visto que num estudo de pacientes que eram HBsAg-positivo, demonstrou-se que a incidência de CHC estava directamente relacionada com

os níveis de ADN VHB, sendo as taxas de incidência cumulativa de 1,3% e 14,9% para níveis de ADN VHB de <300cópias/mL e >1 milhão cópias/mL, respectivamente (23).

Foram identificados vários factores de risco adicionais para o desenvolvimento de CHC entre os pacientes infectados com VHB: idade mais avançada, níveis serológicos de ADN VHB $\geq 10^5$ cópias/mL, presença de cirrose, níveis de ALT (alanina aminotransferase) elevados, seropositividade de HBeAg, consumo de álcool, co-infecção com VHC (vírus de hepatite C).

Por outro lado, vários estudos demonstraram que o tratamento da infecção crónica por VHB com Interferão e Análogos nucleosídeos ou nucleotídeos foi associado a uma redução significativa do risco (24).

- Existe uma forte relação entre a infecção crónica por VHC e o CHC, e nos doentes com VHC, o CHC ocorre quase exclusivamente em pacientes com estadios avançados de fibrose hepática ou cirrose (25). Por outro lado, nos pacientes com Hepatite B crónica, o CHC pode ocorrer sem cirrose ou fibrose significativa (5).

- Acredita-se que o CHC surge no contexto de renovação celular rápida e estado inflamatório crónico induzido pelo VHC, culminando em cirrose. Os hepatócitos pouco diferenciados proliferam e desenvolvem nódulos displásicos e CHC (26,27,28). Pelo contrário, o CHC associado à hepatite B não se correlaciona bem com a inflamação, e parece haver oncogenes específicos induzidos pelo vírus que resultam em risco aumentado de CHC (5).

- Os indivíduos com doença hepática crónica de qualquer causa também possuem maior risco de desenvolvimento de CHC. Os pacientes com cirrose compensada têm uma incidência anual de CHC de 3 a 4%, e aqueles com hepatite crónica têm um risco anual de 1%, sendo que os pacientes com hepatite crónica e níveis sorológicos elevados de Alfafetoproteína (AFP) têm maior risco de CHC do que aqueles com valores normais (<20 µg/mL) (9,10).

Os doentes com cirrose ou hepatite crónica que têm hepatite B, hepatite C ou Hemocromatose Hereditária (HH) possuem o risco mais elevado de desenvolvimento de CHC. Entre os pacientes com HH, o CHC é virtualmente limitado àqueles com cirrose (29-31).

Foi observada a mesma relação com a cirrose em doentes com Cirrose Biliar Primária.

- Algumas toxinas ambientais como a aflatoxina (micotoxina encontrada no milho, soja e amendoins), a água de consumo contaminada com toxina de algas e o mastigar da noz de betel podem contribuir para a patogénese do CHC.
- O tabaco mostrou ser um factor de risco para CHC em alguns estudos (32,33) mas não em todos (34-36).
- O consumo de álcool foi associado ao CHC em vários estudos (34-39), porém a dose limiar e a duração do uso não são claras (10).
- A Esteatose hepática não-alcoólica representa cada vez mais frequentemente a doença hepática subjacente em pacientes com CHC (40); e alguns estudos epidemiológicos demonstram uma possível ligação entre a *Diabetes Mellitus* e o CHC (41-43).
- A Deficiência de Alfa-1 Antitripsina foi associada a um risco aumentado de CHC, podendo ocorrer nos pacientes sem cirrose.
- Alguns polimorfismos no gene do factor de crescimento epidérmico têm sido associados a maior risco de CHC em doentes com cirrose (44).
- O consumo de café têm sido implicado como factor protector para o cancro hepático, incluindo o CHC, em vários estudos observacionais (45).

2) Manifestações clínicas e diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular:

O diagnóstico de CHC pode ser difícil, e geralmente requer o uso de marcadores serológicos, modalidades de imagem e confirmação histológica. Idealmente, os tumores deveriam ser detectados com pequenas dimensões, em pacientes que pudessem suportar o tratamento. Contudo, o CHC é frequentemente diagnosticado numa fase tardia do seu curso, devido à ausência de sintomas patognomónicos e à grande reserva funcional hepática. Sendo assim, muitos doentes possuem doença não-tratável à apresentação. A sobrevivência média após o diagnóstico é de aproximadamente 6 a 20 meses (46). Tumores de grande dimensão, invasão vascular, pequena reserva funcional, e metástases ganglionares estão associados a um pior prognóstico (47,48).

Os pacientes que desenvolvem CHC geralmente não apresentam sintomas para além dos relacionados com a doença hepática crónica.

O CHC detectado após o início dos sintomas possui um mau prognóstico (0-10% de sobrevivência em 5 anos) (49). Pelo contrário, os CHCs de pequenas dimensões podem ser curados com uma frequência apreciável (49,50,51,52,53).

Deve-se elevar a suspeita de CHC em doentes com cirrose previamente compensada que desenvolvem descompensação traduzida por ascite, encefalopatia, icterícia ou hemorragia por varizes, estando estas complicações frequentemente associadas com a extensão do tumor para as veias porta ou hepáticas ou shunt arteriovenoso induzido pelo tumor (54). (O que acontece em cirrose a nível microscópico arquitetural).

Alguns pacientes podem ter dor abdominal superior ligeira a moderada, perda ponderal, saciedade precoce ou uma massa palpável no abdómen superior, sendo estes sintomas geralmente indicativos de lesão avançada (55).

Outras apresentações incomuns incluem: icterícia obstrutiva (por invasão da árvore biliar ou raramente como resultado de hemobilia), diarreia (56), dor óssea ou dispneia (devido a metástases), hemorragia intraperitoneal por ruptura do tumor, febre (por necrose tumoral central) e Síndromes paraneoplásicas que se podem traduzir como:

- Hipoglicemia: que geralmente ocorre no CHC avançado, pensa-se resultar das elevadas necessidades metabólicas do tumor e é tipicamente ligeira e assintomática. Menos de 5% dos tumores segrega Factor de crescimento *insulin-like II*, que pode causar hipoglicemia severa e sintomática, por vezes precocemente no curso da doença. (57,58).
- Eritrocitose: provavelmente pela secreção tumoral de eritropoietina (EPO) (59,60). Apesar dos valores de EPO poderem estar presentes em até 23% dos pacientes com CHC, elevações da hemoglobina ou hematócrito são raras, sendo que a maioria dos doentes apresentam anemia ao diagnóstico devido a outros efeitos do tumor (59).
- Hipercalcemia: apesar de estar associada, por vezes, a metástases osteolíticas, a hipercalcemia pode estar presente na ausência de metástases ósseas, mas no contexto da secreção de uma proteína relacionada com a hormona paratiroideia.
- Diarreia aquosa: o mecanismo que está na sua base não é completamente compreendido, mas poderá estar relacionado com a secreção de péptidos que causam a secreção intestinal, incluindo o Polipeptídeo intestinal vasoactivo, gastrina e péptidos com imunorreactividade semelhante à prostaglandina.

- Manifestações dermatológicas: são inespecíficas para o diagnóstico, incluindo Dermatomiosite, Pênfigo foliáceo, o sinal de Leser-Trelat, Pitíriase rotunda, e porfiria cutânea tardia.

Na maioria dos doentes, o exame físico reflecte a doença hepática subjacente (61). Por vezes, estão presentes hepatomegalia e sopro auscultado sobre o fígado.

Os exames laboratoriais são frequentemente inespecíficos. Como a maioria dos indivíduos que desenvolve CHC tem cirrose hepática, pode haver trombocitopenia, hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia, anemia ligeira e, por vezes, distúrbios hidroelectrolíticos. Os níveis de Aminotransferases, Fosfatase alcalina e a Gama-glutamil transpeptidase são geralmente anormais mas com um padrão inespecífico (62).

Padrões de metastização:

Ao diagnóstico, 10 a 20% dos pacientes possuem metastização extrahepática (63-69). Os locais mais comuns de metastização são o pulmão, gânglios linfáticos intrabdominais, osso e adrenais; a metastização cerebral é extremamente rara (70).

As metástases extrahepáticas são mais comuns em doentes com tumores intrahepáticos com mais de 5 cm de diâmetro (63-66).

A linfadenopatia perihepática não deve ser prontamente considerada metastização extrahepática, já que nos pacientes com cirrose, é frequente o aumento ganglionar benigno, geralmente envolvendo a *porta hepatis* e o *espaço portocava*.

A American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) propôs recomendações para a abordagem diagnóstica do CHC (47). Frequentemente, suspeita-se o diagnóstico de CHC num doente com doença hepática de base (como cirrose, hepatite vírica crónica) que desenvolve elevação dos níveis serológicos de (Alfafetoproteína) AFP (47). Em tais pacientes, a Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) do fígado constitui, frequentemente, o exame auxiliar diagnóstico inicial.

Em doentes com cirrose hepática, qualquer nódulo sólido dominante que não seja claramente um hemangioma, deve ser considerado CHC até prova em contrário (71). Se

a lesão for hipervascularizada, tiver intensidade de sinal em T2 aumentado, demonstrar invasão venosa ou estiver associada a uma AFP elevada, o diagnóstico de CHC é quase certo.

Se os estudos imagiológicos forem pouco definitivos, o seguimento imagiológico poderá clarificar o diagnóstico. Os nódulos displásicos tipicamente mantêm-se estáveis; enquanto um aumento da lesão dominante representa mais provavelmente CHC. Mesmo os nódulos displásicos estáveis requerem um seguimento apertado, visto que os fígados que contêm nódulos displásicos têm maior risco de desenvolverem CHC no futuro (72). Estudos genéticos moleculares têm-se mostrado promissores na identificação da assinatura molecular que possa diferenciar nódulos displásicos do CHC, mas são necessários mais estudos (73).

Nos doentes sem cirrose, o diagnóstico de CHC deve ser considerado para qualquer massa hepática que não seja claramente um Hemangioma ou Hiperplasia nodular focal, especialmente se esta for hipervascularizada. Na ausência de dados específicos para o diagnóstico, a biopsia pode ser apropriada.

Biopsia Percutânea: deverá ser realizada apenas quando os diagnósticos imagiológicos forem incertos, e o resultado desta teria directamente impacto na abordagem (74,75). As guidelines estabelecidas pela AASLD para o papel da biopsia no diagnóstico de CHC encontram-se descritas adiante.

Foram desenvolvidos critérios clínicos que podem ser usados para estabelecer prioridade para transplante hepático nos doentes com suspeita de CHC, sem confirmação do diagnóstico pela biopsia (Model for End-stage Liver Disease (MELD) (76).

Os riscos da biopsia incluem sangramento e disseminação de células neoplásicas, situando-se entre 1,6 a 5 % (77-81). Uma metanálise de 8 estudos da biopsia por agulha fina (FNA) de CHC suspeito, estimou que o risco de disseminação foi 2,7% (82). Contudo, alguns relatos não observaram um risco acrescido de disseminação de células neoplásicas, ou qualquer outro impacto adverso da FNA no prognóstico a longo prazo nos pacientes submetidos a ressecção potencialmente curativa de CHC.

No entanto, na decisão de realizar biopsia, deve ser sempre considerado o risco potencial de disseminação do tumor ao longo do trato da agulha, especialmente em doentes nos quais a ressecção cirúrgica ou transplante hepático poderá ser efectuado.

A preparação do doente que será submetido a biopsia é o ponto mais importante no procedimento, visto que pode reduzir as complicações inerentes ao mesmo. Devem ser colhidos uma história clínica e exame físico completos, assim como a medicação que o doente toma; e deve obter-se um hemograma completo, tempo de Protrombina/INR (Razão Internacional Normalizada), tempo de tromboplastina parcial. Os fármacos que prolongam o tempo de sangramento devem ser descontinuados por pelo menos uma semana antes da realização da biopsia (221). Deve ser obtido um Consentimento Informado por escrito.

Técnica: Com o paciente na posição supina e a mão direita debaixo da cabeça, efectua-se a percussão do ponto máximo de macicez hepática, em ambas as fases expiratória e inspiratória, na linha axilar média, sobre o hemitórax direito. Marca-se esse ponto, que geralmente se situa entre o 6º e o 9º espaços intercostais. Efectua-se uma ultrassonografia para confirmar se o local da biopsia é o apropriado (222).

Se for utilizada uma agulha de sucção, esta é ligada primeiramente a uma seringa contendo 5 a 10 mL de solução salina estéril. Realiza-se anestesia com Lidocaína a 2% sobre o bordo superior da costela. Faz-se, então, uma pequena incisão com bisturi. A agulha da biopsia é então inserida através da incisão, passando o tecido subcutâneo e o peritoneu parietal. Liberta-se uma pequena quantidade de solução salina na cavidade peritoneal, de modo a eliminar qualquer tecido adiposo que possa ter entrado na agulha durante o seu trajecto. Finalmente, realiza-se a biopsia, aplicando sucção, com o doente parando transitoriamente os movimentos respiratórios, mantendo-se em expiração (222).

Após o procedimento, o paciente deve manter-se na posição supina por cerca de 3 horas. Realiza-se a monitorização dos sinais vitais do doente a cada 15 minutos na 1ª hora, a cada 30 minutos nas duas horas seguintes, e depois, a cada hora, até terem passado 4 horas desde o procedimento (222).

As *guidelines* da AASLD realçam a probabilidade de uma massa encontrada acidentalmente ou no rastreio de um doente com hepatite B conhecida ou cirrose de outra etiologia ser CHC.

A sequência de testes usados para estabelecer o diagnóstico nestes doentes deverá ser guiada pelo tamanho da lesão (Figura 1):

- Nódulos encontrados na vigilância por ultrassonografia (US) que sejam menores que 1 cm devem ser seguidos por US a intervalos de 3 a 6 meses. Se não houver

crescimento por um período de mais de 2 anos, pode voltar-se à vigilância de rotina, visto que tal facto sugere que a lesão não é CHC.

As lesões menores de 1 cm de diâmetro na US, particularmente um fígado com cirrose, possuem baixa probabilidade de corresponder a CHC (83).

- Nódulos entre 1 a 2 cm de diâmetro encontrados na vigilância ultrassonográfica de um fígado com cirrose, deverão ser investigados com dois estudos dinâmicos: TAC, US com contraste ou RMN contrastada. Se as características nestas duas técnicas forem típicas de CHC (hipervascular com desaparecimento na fase portal/venosa), a lesão deverá ser tratada como CHC.

Se os achados em uma ou ambas as modalidades imagiológicas não forem característicos de CHC (assumindo que o hemangioma foi excluído) ou o perfil vascular não for coincidente entre as técnicas, a lesão deve ser submetida a biópsia. Uma biópsia negativa requer seguimento adicional, quer por biópsias adicionais se o índice de suspeita for alto, quer por US frequentes e repetição da investigação se a lesão crescer ou mudar de características.

- Se o nódulo for maior do que 2 cm à apresentação inicial, e tiver as características típicas de CHC numa técnica de imagem dinâmica, a biópsia não é necessária para o diagnóstico de CHC.

Alternativamente, se a AFP for > 200 ng/ml, a biópsia é desnecessária.

Contudo, se o perfil vascular imagiológico não for característico de CHC ou se o nódulo for detectado num fígado sem cirrose, deve-se realizar biópsia.

- As biópsias de lesões pequenas deverão ser avaliadas por patologistas experientes. Se a lesão for negativa para CHC, os doentes devem ser seguidos por US ou TAC com intervalos de 3 a 6 meses até ao nódulo alterar as suas características

- Caso a lesão aumente, mas se mantiver atípica para CHC, recomenda-se repetição da biópsia.

Marcadores serológicos: o marcador mais frequentemente usado no CHC é a concentração serológica de AFP; outros marcadores como a des-gama-carboxi protrombina podem indicar a presença de CHC, porém não são utilizados rotineiramente na prática clínica.

- **Alfafetoproteína (AFP):** é uma glicoproteína normalmente produzida durante a gestação, pelo fígado fetal e saco vitelino. A sua concentração serológica está

frequentemente aumentada nos pacientes com CHC, porém os seus níveis não se correlacionam bem com outras características do CHC como tamanho, estadio ou prognóstico. A AFP pode estar elevada na gravidez (Gráfico 1), nos tumores de origem gonadal e pode ocorrer em pacientes com doença hepática crónica sem CHC como hepatites virais crónica e aguda (84)

- Uma elevação na AFP, num paciente com cirrose, deve alertar o médico para o desenvolvimento de CHC. É geralmente aceite que níveis superiores a 500 mcg/L, num doente de elevado risco, são diagnósticos de CHC (visto que os valores normais estão entre 10 e 20 mcg/L) (85).

- Contudo, o CHC é frequentemente diagnosticado num nível de AFP baixo em pacientes submetidos a rastreio (84,86)

- Nem todos os tumores segregam AFP, sendo as concentrações serológicas normais em mais de 40% dos CHCs pequenos (87).

- Uma AFP elevada é mais provável ocorrer em doentes com CHC devido a hepatite vírica, comparativamente aos com doença hepática alcoólica (88).

Num estudo envolvendo 357 pacientes com hepatite C e sem CHC, 23% tinham AFP>10,0 mcg/L. Níveis elevados de AFP estiveram associados à presença de fibrose hepática em estadio III ou IV, um INR e AST (Aspartato aminotransferase) aumentados (89).

- Os níveis de AFP são normais na maioria dos doentes com carcinoma fibrolamelar, uma variante de CHC (90).

- Os doentes com cirrose e com valores de AFP persistentemente elevados possuem maior risco de desenvolver CHC, comparativamente aos doentes com valores flutuantes ou normais (29 versus 13 e 2,4%, respectivamente) (91).

- A sensibilidade, especificidade e valor preditivo do nível serológico de AFP no diagnóstico de CHC dependem das características da população em estudo e do valor limite escolhido para estabelecer o diagnóstico.

- As seguintes estimativas foram baseadas num valor limite superior a 20 mcg/L numa revisão sistemática que incluiu 5 estudos (92):

- Sensibilidade de 41 a 65%
- Especificidade de 80 a 94%

- **Outros marcadores serológicos:** devido às limitações das medições de AFP serológica, vários marcadores têm sido avaliados para o diagnóstico e prognóstico dos doentes com CHC.

- A estrutura específica da cadeia de açúcar da AFP pode ser útil para distinguir valores de AFP elevada associados a CHC daqueles observados em condições hepáticas relativamente benignas (93,94).

- A Des-gama-carboxi protrombina (ou PIVKA II) também se mostrou promissora no diagnóstico de CHC (95-99), porém os seus níveis não se correlacionam bem com a AFP serológica (97,98). As suas elevações são menos frequentes em tumores com <3 cm.

- Nenhum dos outros marcadores de CHC estudados (isoenzimas da gamaglutamiltranspeptidase associadas a tumor (100); factor de crescimento transformador β 1 urinário (101); níveis serológicos de molécula de adesão intracelular-1 circulante (102); actividade serológica de alfa-L-fucosidase (103); Glipicano-3 (104) demonstraram precisão diagnóstica superior à AFP.

Estudos Imagiológicos:

Os testes de imagem mais frequentemente utilizados no diagnóstico de CHC incluem a US, TAC, RMN e angiografia. A US é tradicionalmente usada como estudo de rastreio (conjuntamente com a AFP). Um aspecto clássico de CHC numa destas modalidades de imagem, combinada com uma concentração serológica de AFP elevada, no contexto clínico apropriado, é geralmente suficiente para estabelecer o diagnóstico de CHC.

O aspecto radiológico do CHC pode estar relacionado com a causa de base. Um estudo sugeriu que uma aparência nodular seria mais comum no CHC em pacientes com cirrose hepática, enquanto um padrão infiltrativo seria mais comum em pacientes com hepatite B crónica (105).

- **Ultrassonografia (US):** apesar de não distinguir CHC de outros tumores hepáticos sólidos, a US encontra-se amplamente disponível, é não-invasiva e é frequentemente usada como rastreio de CHC. Adicionalmente, a US avalia a permeabilidade do suprimento sanguíneo hepático, a presença de invasão vascular

tumoral e pode, ainda, ser usada intraoperatoriamente para detectar pequenos nódulos tumorais durante a ressecção hepática.

- As características ultrassonográficas sugestivas de CHC incluem margens pouco definidas e espessas e ecos internos irregulares. Os tumores pequenos são frequentemente hipoeecóicos, e à medida que crescem o padrão tende a tornar-se isoecóico ou hipereecóico, podendo o CHC ser difícil de distinguir do fígado circundante. A visualização pode ser difícil com lesões abaixo do hemidiafragma direito, devido ao gás intestinal sobreposto e em doentes obesos.

- Uma revisão sistemática estimou que a sensibilidade da US é 60% e especificidade de 97% comparativamente ao exame patológico do fígado ressecado como referência (106).

- A sensibilidade da US melhora quando combinada com a determinação da AFP.

- As novas tecnologias ultrassonográficas, especialmente o uso de agentes de contraste, pode melhorar a precisão diagnóstica (107,108). Contudo, dado o seu baixo Valor Preditivo Positivo (VPP), uma lesão suspeita observada na US requer estudos adicionais para confirmar o diagnóstico e estadiamento.

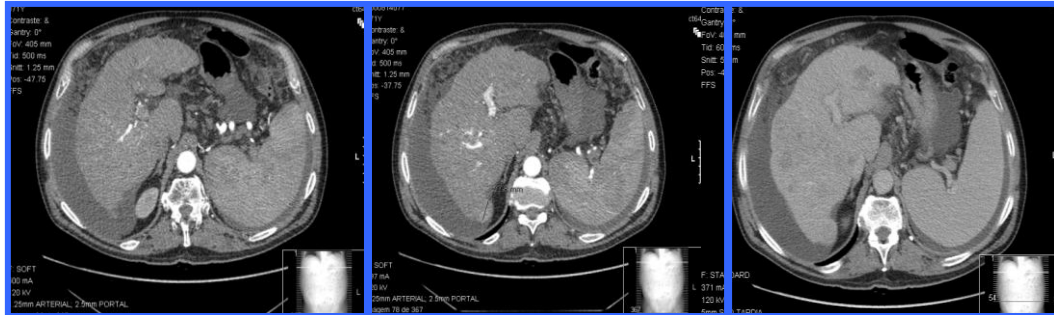
- A Ecoendoscopia com biopsia por FNA pode estabelecer o diagnóstico de CHC e melhora potencialmente a precisão do estadiamento, comparativamente à TAC ou RMN (109), porém o seu papel na avaliação de pacientes com suspeita de CHC está por determinar.

- **TAC:** é frequentemente realizada para avaliar uma anormalidade detectada na US, sendo utilizada em alguns centros como primeira modalidade de rastreio para CHC em pacientes com cirrose.

- Uma revisão sistemática estimou a sensibilidade em 68% e especificidade em 93% comparativamente ao exame patológico do fígado ressecado como referência (110).

- A capacidade de detecção de CHC melhorou com o uso da tecnologia helicoidal, que envolve a administração rápida de material de contraste, combinada com a imagem extremamente rápida. A fase de reforço arterial permite a detecção de CHCs hipervascularizados tão pequenos quanto 3 mm. A sensibilidade da TAC helicoidal na detecção de CHC pode ser tão alta quanto 90%, porém a sua precisão não foi confirmada com estudos de autópsia (111).

○ Alguns tumores são isoatenuados em ambas as fases arterial e portal e podem passar despercebidos. A adição de uma fase de imagem tardia (TAC helicoidal de tripla fase) pode melhorar a detecção destes tumores (112).



TAC abdominal superior, pertencente a um doente com CHC (Fases arterial e tardia).

▪ **RMN:** fornece melhor resolução imagiológica do fígado sem utilizar contrastes nefrotóxicos ou radiação ionizante, e possui uma sensibilidade semelhante à TAC helicoidal no diagnóstico de CHC (113).

○ O CHC surge como um padrão de alta intensidade em T2 e baixa intensidade em T1 (114).

○ Em pacientes com cirrose hepática, a RMN tem melhores sensibilidade e especificidade comparativamente à TAC e US, nos quais pode ser difícil distinguir o CHC de nódulos regenerativos (115).

○ Uma revisão sistemática estimou que a sensibilidade da RMN é de 81% e especificidade de 85%, comparativamente ao exame patológico do fígado ressecado como referência (110).

○ A Angio-RMN permite a aquisição de dados a três dimensões com numa única pausa respiratória, incorporando as fases arterial, venosa portal e venosa tardia (116).

○ A RMN pode ser útil em doentes com Insuficiência renal ou alérgicos aos agentes de contraste da TAC, nos casos em que a TAC é ambígua, (particularmente quando o fígado é extremamente nodular visto que a RMN poderá diferenciar nódulos displásicos do CHC) e pode ainda ser superior na distinção entre lesões vasculares (ex, hemangioma) e gordura focal e CHC (115,117).

- **Angiografia:** as técnicas menos invasivas discutidas anteriormente substituíram a angiografia convencional no diagnóstico de CHC, porém a angiografia continua a ser utilizada durante a quimioembolização de tumores e no controlo do sangramento por ruptura de um CHC.

- **Angio-TAC hepática e Portografia arterial:** esta técnica envolve a injeção intrarterial de contraste (geralmente nas artérias mesentérica superior, hepática ou esplénica) imediatamente antes da TAC ou da RMN, obtendo-se imagens durante as fases arterial e venosa portal. Esta técnica tem sido usada na avaliação pré-operatória do CHC, porém o seu benefício comparativamente à RMN não é claro, visto ser invasiva e não parecer mais precisa (118).

- **Técnicas de imagem experimentais:** A experiência limitada com o kit de Anticorpo anti-AFP marcado com Tecnécio-99m sugere que este pode ter um papel na detecção de CHC (119).

- **PET scan:** o papel da PET no diagnóstico e estadiamento do CHC permanece incerto. Os CHCs acumulam fluorodesoxiglicose (FDG) em graus variáveis, o que limita a sensibilidade da PET para tumores primários do fígado. Apenas 55 a 65% dos tumores são positivos na PET, tendo os tumores de alto grau maior avidade para a FDG do que os tumores de baixo grau (120-122). Esta variabilidade limita a utilidade da PET no diagnóstico. Adicionalmente, a capacidade de distinção entre lesões hepáticas benignas e malignas é limitada pelos resultados falsos negativos e positivos.(120,123,124,125).

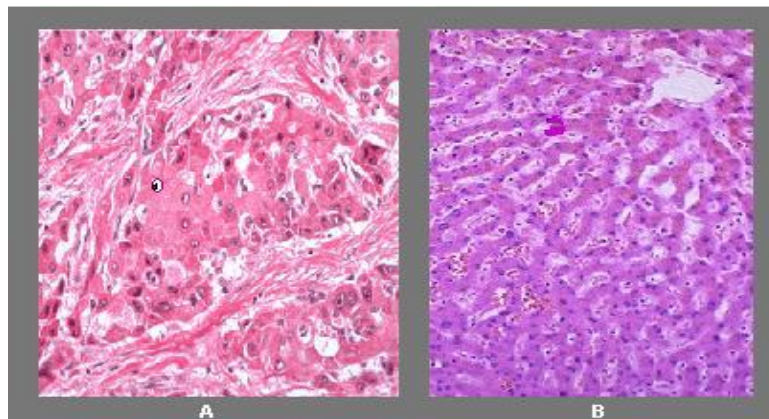
- ***Detecção de metástases extrahepáticas:*** a PET tem maior sensibilidade para detectar metástases do que outras modalidades de imagem (63,122), contudo a sensibilidade é limitada para lesões <ou = 1cm (126) e os falsos positivos são problemáticos.

- As *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) não recomendam o uso da PET no estadiamento inicial ou re-estadiamento aquando da suspeita da recorrência de CHC (127).

Histopatologia:

A biopsia guiada por US ou TAC pode ser útil em pacientes com lesão hepática focal nos quais o diagnóstico é incerto e os resultados influenciariam a abordagem. A *core biopsy* dirigida é mais útil do que a *biopsia por agulha fina* devido à maior quantidade de tecido obtido e à capacidade de obter parênquima hepático não envolvido (128).

A aparência histológica de CHC pode ir de bem a pouco diferenciada consistindo em células gigantes multinucleadas anaplásicas (103). A necrose central é comum em tumores grandes (129).



A- Carcinoma Hepatocelular ; B- Tecido Hepático normal

Retirado de: *Moradpour D, Blum HE, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 May;17(5):477-83.*

3) Rastreio e Vigilância:

No que concerne ao impacto da vigilância na mortalidade específica pelo CHC, vários estudos observacionais de vigilância mostraram que o CHC é diagnosticado mais precocemente (130,131-135) e estudos não-controlados também sugeriram melhoria da sobrevivência (136,137).

A AASLD recomenda a vigilância aos seguintes grupos (risco elevado de desenvolver CHC) (47) (Tabela 2):

- Portadores de hepatite B (incidência de CHC > 0,2%/ano):
 - Homens asiáticos > ou = 40 anos (incidência de $\approx$ 0,4 a 0,6%/ano) (Beasley, RP, 1982);
 - Mulheres asiáticas com 50 anos ou mais (incidência de $\approx$ 0,2%/ano);
 - Todos os portadores crônicos de hepatite B que perdem o HBsAg e/ou desenvolvem anti-HBs e todos os pacientes com cirrose (incidência de $\approx$ 3 a 5%/ano) (Chen, CJ, 2006). Num ensaio clínico randomizado controlado foi demonstrado apoio à

recomendação da vigilância em portadores crónicos de VHB. Neste ensaio, a mortalidade por CHC foi significativamente menor após 5 anos no grupo rastreado, o que foi atribuído principalmente à detecção de tumores em estadios relativamente precoces (138). Um outro estudo caso-controlo avaliou, subsequentemente, a sobrevivência de doentes com hepatite crónica vírica (maioritariamente por hepatite C, nos quais o CHC geralmente se desenvolve apenas em pacientes que progrediram para cirrose) rastreados versus não-rastreados (139) e, como esperado, a sobrevivência foi maior no grupo rastreado.

- História familiar de CHC (principalmente em africanos e asiáticos) (incidência desconhecida mas provavelmente > 0,2%/ano) (Yu, MW, 2002);

- Africanos maiores de 20 anos (incidência desconhecida mas provavelmente > 0,2%/ano);

- Nos portadores de hepatite B sem cirrose não supracitados, o risco varia dependendo da severidade da doença de base, e actividade inflamatória actual e passada. Os pacientes com elevadas concentrações de ADN VHB e aqueles com inflamação hepática mantêm-se em risco de CHC.

- Cirrose não associada a hepatite B (incidência > 1,5%/ano):

- Hepatite C (incidência de CHC ≈ 3 a 5%/ano) (Kobayashi, M, 2004; Benvegna, L, 2004);

- Cirrose alcoólica (Hassan, MM, 2002)

- Hemocromatose genética (Hsing, AW, 1995)

- Cirrose biliar primária (Caballeria, L, 2001)

- Deficiência em α 1-Antitripsina (Elzouki, NA, 1996).

- Apesar dos seguintes grupos terem um risco acrescido de CHC, não há recomendações a favor ou contra a vigilância devido à falta de dados:

- Esteatohepatite não-alcoólica e Hepatite autoimune.

- Portadores crónicos de hepatite B sem cirrose que respondem ao tratamento com inactivação da doença.

- Os pacientes na lista de espera para transplante hepático devem ser rastreados para CHC porque nos EUA, o desenvolvimento de CHC confere prioridade aumentada para transplante hepático ortotópico e porque a falha no rastreio de CHC significa que os pacientes podem progredir para CHC e progredir para além dos critérios da lista, sem que o médico seja alertado.

- A vigilância do CHC deve ser feita usando a US, em intervalos de 6 a 12 meses (47) (este intervalo é baseado maioritariamente em dados observacionais e nas taxas de crescimento tumoral esperadas) (140-145).
- O intervalo de vigilância é estabelecido consoante função da taxa de crescimento tumoral e não do grau de risco de desenvolver CHC, e portanto, o intervalo de vigilância não necessita ser encurtado em pacientes com alto risco de CHC.
- A AFP não deve ser utilizada sozinha para rastreio, a não ser que a US não esteja disponível (146).
- A combinação de AFP e US aumenta as taxas de detecção, mas também aumenta o custo e o número de falsos positivos.
- A TAC não é recomendada para vigilância devido à elevada taxa de falsos positivos e pelos riscos associados à exposição cumulativa à radiação (147).
- Vários estudos avaliaram o custo-benefício da vigilância no CHC; a maioria concluiu que a vigilância seria benéfica, mas a relação custo-benefício dependia principalmente da incidência esperada de CHC (148-151).
 - De forma geral, a vigilância parece ter boa relação custo-benefício em pacientes com cirrose que possuam uma incidência anual esperada de CHC superior a 1,5%/ano.
 - A incidência de CHC nas várias formas de doença hepática associada a cirrose varia de 3 a 8% (139,152,153,154-161).
 - Pacientes com resultados anormais na vigilância devem realizar investigação adicional, dependendo do enquadramento clínico e do tamanho da lesão, como supracitado.

4) Estadiamento e factores de prognóstico no CHC:

Têm sido propostos inúmeros sistemas preditivos do prognóstico do CHC, porém, nenhum é adoptado universalmente (162-166). Foram reconhecidas quatro características como sendo determinantes importantes da sobrevivência: a gravidade da doença hepática subjacente, o tamanho do tumor, extensão do tumor para estruturas adjacentes e a presença de metástases (167, 168, 169-171). Os três sistemas de estadiamento mais frequentemente utilizados são os sistemas TNM, Okuda e Classificação CLIP.

- **Estadiamento TNM (tumor, gânglios, metástases)** - o sistema de estadiamento TNM (tabela 3) da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), revisto em 2002, reconhece como factores preditores de prognóstico mais importantes: a presença e extensão da invasão vascular no interior do tumor (172, 173) e a fibrose no fígado subjacente (174-177). Comparativamente ao estadiamento de 1997, o sistema revisto reconhece que apesar do tamanho tumoral e número poderem prever a presença de invasão vascular, tumores solitários de qualquer tamanho sem invasão vascular têm o mesmo prognóstico que pequenos tumores (<2cm) solitários (173).

- A presença e o grau de fibrose ou cirrose podem ser usados para estratificar o desenlace para qualquer classificação tumoral (T) (173). Contudo, nenhum destes factores é utilizado no estadiamento tumoral final, neste sistema. A importância da cirrose subjacente foi demonstrada num estudo de Hong Kong, que descreveu a sobrevivência de acordo com o sistema TNM e o tamanho tumoral, em pacientes com e sem cirrose relacionada com a hepatite B (178). A sobrevivência em 5 anos foi semelhante naqueles com ou sem cirrose, que possuíam um tumor solitário menor ou igual a 5 cm. Por outro lado, a sobrevivência em 5 anos foi pior nos pacientes com cirrose com tumores > 5 cm (28% versus 40%).

- A sobrevivência a 5 anos para os diferentes estadios é: Estadio I (55%), Estadio II (37%), Estadio III (16%) (173).

- O sistema de estadiamento AJCC provou ser o mais preciso na estratificação dos resultados pós-transplante hepático (179).

- Nos doentes com doença hepática subjacente grave, é a alteração função hepática que domina o prognóstico, sendo os sistemas Okuda e CLIP úteis para estratificar o prognóstico, nestes doentes.

- **Sistema Okuda** – este sistema de classificação inclui o tamanho do tumor e três medidas de gravidade da cirrose (a quantidade de ascite e níveis serológicos de albumina e bilirrubina) (tabela 4) (167). Num estudo, a sobrevivência para os pacientes não-tratados, com estadios de Okuda I, II e III, foi de 8.3, 2.0 e 0.7 meses, respectivamente (167). Este sistema não estratifica os doentes pela invasão vascular ou pela presença ou ausência de metástases ganglionares. Como a maioria dos doentes estadiados segundo este sistema não são candidatos a ressecção, este sistema de classificação é puramente clínico.

- **Classificação CLIP** – a classificação do *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP) é o sistema de classificação de prognóstico mais recentemente desenvolvido para o CHC. Este combina características relacionadas com o tumor (morfologia macroscópica tumoral, níveis de AFP e a presença ou ausência de trombose da veia porta) com um índice de gravidade da cirrose, para determinar a classificação prognóstica que varia de 0 a 6 (tabela 5).

- Vários estudos de várias regiões geográficas sugeriram que o sistema CLIP teve melhor desempenho na previsão da sobrevivência, quando comparado aos sistemas TNM, Okuda e Child-Pugh (168, 180, 181-183), particularmente entre os pacientes submetidos a tratamento não-cirúrgico (184).

- Num estudo de validação, as taxas de sobrevivência média para os doentes nos estadios CLIP 0, 1, 2, 3, 4 e 5-6 foram 31, 27, 13, 8, 2 e 2 meses, respectivamente (gráfico 2) (180).

Escolha do sistema de estadiamento:

Não há consenso sobre qual o melhor sistema de estadiamento no estabelecimento do prognóstico dos doentes com CHC (185). De modo geral, os sistemas de estadiamento patológico como o TNM prevêm melhor o prognóstico do que os sistemas clínicos, particularmente ao avaliar os resultados da ressecção. Apenas o sistema de estadiamento da AJCC é validado em *coortes* independentes, de pacientes submetidos a ressecção hepática ou transplantação. Os sistemas Okuda e CLIP (184) são mais úteis para a avaliação prognóstica em pacientes com disfunção hepática, que possuem CHC avançado e serão submetidos a tratamento não-cirúrgico.

- Uma conferência de consenso sobre o estadiamento do CHC realizada em 2002, conjuntamente pela AJCC e a *American Hepatico-Pancreatico-Biliary Association*, recomendou que o estadiamento primário para todos os doentes com CHC deverá ser clínico, sendo o sistema CLIP preferível (186). Também foi recomendado o uso de um estadiamento secundário com o sistema TNM para pacientes que forem submetidos a cirurgia (ressecção ou transplante hepático).

Outros factores influenciadores do prognóstico:

○ Para além da gravidade da doença hepática e características tumorais supracitadas, foram identificadas outras características relacionadas com a sobrevivência.

○ A sobrevivência a longo prazo é amplamente variável, mas pode ser estimada com base no estadiamento patológico AJCC (Tabela 4).

A sobrevivência em 5 anos livre de doença situa-se entre 32 e 62%. Grande parte desta variabilidade pode ser explicada pela selecção de pacientes (187,188,189,190,191-193,194-205):

- Em países ocidentais, onde o CHC está menos frequentemente relacionado com a Hepatite B crónica ou cirrose, a sobrevivência a 5 anos situa-se entre 27 e 49% (189,193,206), enquanto que nas regiões onde o VHB é endémico, há evidências de menor sobrevivência (191, 207, 208, 209)

- Podem ser atingidas taxas de sobrevivência $\geq 40\%$ com ressecções hepáticas limitadas de tumores com $<5\text{cm}$, em pacientes com classe A de Child-Pugh (tabela 6). No entanto, menores taxas de sobrevivência a longo prazo foram associadas a pacientes com cirrose grave (Child-Pugh B e C) (tabela 6) ou com tumores com $>8\text{ cm}$ de diâmetro, que necessitaram de ressecar mais parênquima hepático, com maiores morbilidade e mortalidade pós-operatórias (209,210)

- E pacientes seleccionados sem invasão vascular, com lesões solitárias com diâmetro $\leq 5\text{cm}$, sem metastização intrahepática, e com margem cirúrgica negativa com $>1\text{cm}$, foram relatadas taxas de sobrevivência a 5 anos superiores a 78% , após ressecção (188, 197,199,200,203,211)

- Tumores fibrolamelares e de células claras, bem diferenciadas e a presença de encapsulação tumoral estão associadas a melhor prognóstico (212,213).

- O nível de AFP serológico à apresentação correlaciona-se com o tamanho e extensão tumoral (214). Num estudo que incluiu 22 doentes japoneses com cirrose e CHCs com $<3\text{cm}$ de diâmetro que foram seguidos durante 37 meses, sem tratamento, verificou-se que os níveis de AFP tendem a aumentar quando a massa atinge um diâmetro $> 3\text{cm}$ e que uma súbita subida do valor de AFP frequentemente com uma alteração significativa do aspecto do tumor à US (215).

O nível de AFP também parece ser um factor preditor independente da sobrevivência (216,217).

- Uma forma variante do receptor de estrogénio do tipo selvagem tem sido identificada em alguns pacientes com CHC, no qual o receptor mantém a sua actividade transcripcional constitutiva, tendendo estes tumores a ser mais agressivos (218). Contudo, não se realiza rotineiramente o teste para esta variante de receptor.

- Alguns dados sugerem que o prognóstico a longo prazo dos pacientes com CHC relacionado com hepatite C é significativamente pior, comparativamente aos pacientes com tumores relacionados com hepatite B (219); o que é provavelmente o resultado da elevada frequência de carcinogénese metácróna nestes pacientes.

Implicações clínicas do estadiamento e prognóstico:

Um componente crítico no desenvolvimento de um plano terapêutico para os doentes com CHC é o reconhecimento de que os pacientes cuidadosamente seleccionados podem ser submetidos a tratamento agressivo com prognósticos excelentes, mesmo se tiverem factores de mau prognóstico.

Por exemplo, alguns pacientes com invasão vascular major beneficiam da ressecção hepática (220), e a sobrevivência a longo prazo pode ser atingida após ressecção de CHC multinodular.

5) Conclusão:

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é um cancro primário do fígado, que geralmente se desenvolve num contexto de doença hepática crónica, e possui uma elevada mortalidade. A maioria dos CHC ocorre em pacientes com Doença Hepática crónica ou cirrose.

O cancro hepático corresponde à quarta causa de morte relacionada com cancro, mundialmente, e à terceira causa mais comum entre os homens.

Vários estudos prospectivos realizados na Ásia e Oeste da Europa verificaram que a idade média de apresentação do CHC situa-se entre os 50 e 60 anos enquanto na África Subsaariana, a idade média de apresentação é aos 33 anos.

Os factores de risco conhecidos para o desenvolvimento de CHC constituem a infecção crónica pelo VHC, o estado de portador de hepatite B, a Hemocromatose Hereditária, a cirrose de quase qualquer causa.

Aflatoxinas, água de consumo contaminada e o mastigar da noz de betel podem contribuir para a patogénese do CHC.

O consumo de álcool foi associado ao CHC em vários estudos e a Esteatose hepática não-alcoólica representa cada vez mais frequentemente a doença hepática subjacente em pacientes com CHC.

O diagnóstico de CHC pode ser difícil, e geralmente requer o uso de marcadores serológicos, modalidades de imagem e confirmação histológica. Idealmente, os tumores deveriam ser detectados com pequenas dimensões, em pacientes que pudessem suportar o tratamento. Contudo, o CHC é frequentemente diagnosticado numa fase tardia do seu curso.

A American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) propôs recomendações para a abordagem diagnóstica do CHC. Frequentemente, suspeita-se o diagnóstico de CHC num doente com doença hepática de base (como cirrose, hepatite vírica crónica) que desenvolve elevação dos níveis serológicos de AFP. Em tais pacientes, a Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) do fígado constitui, frequentem diagnóstico inicial.

Em doentes com cirrose hepática, qualquer nódulo sólido dominante que não seja claramente um hemangioma, deve ser considerado CHC até prova em contrário. Se a lesão for hipervascularizada, tiver intensidade de sinal em T2 aumentado, demonstrar

invasão venosa ou estiver associada a uma AFP elevada, o diagnóstico de CHC é quase certo.

A Biopsia Percutânea só deverá ser realizada quando os diagnósticos imagiológicos forem incertos, e o resultado desta teria directamente impacto na abordagem terapêutica.

A sequência de testes usados para estabelecer o diagnóstico nestes doentes deverá ser guiada pelo tamanho da lesão.

Uma elevação na AFP, num paciente com cirrose, deve alertar o médico para o desenvolvimento de CHC. Contudo, o CHC é frequentemente diagnosticado num nível de AFP baixo em pacientes submetidos a rastreio

Os testes de imagem mais frequentemente utilizados no diagnóstico de CHC incluem a US, TAC, RMN e angiografia. A US é tradicionalmente usada como estudo de rastreio (conjuntamente com a AFP). Um aspecto clássico de CHC numa destas modalidades de imagem, combinada com uma concentração serológica de AFP elevada, no contexto clínico apropriado, é geralmente suficiente para estabelecer o diagnóstico de CHC.

A *AASLD* recomenda a vigilância aos grupos com risco mais elevado de desenvolver CHC.

Os sistemas de estadiamento do CHC mais frequentemente utilizados são o Sistema TNM, a Classificação Okuda e o Sistema CLIP.

Um componente crítico no desenvolvimento de um plano terapêutico para os doentes com CHC é o reconhecimento de que os pacientes cuidadosamente seleccionados podem ser submetidos a tratamento agressivo com prognósticos excelentes, mesmo se tiverem factores de mau prognóstico.

Agradecimentos:

Agradeço profundamente ao Dr. António Santos por todo o apoio e disponibilidade e por ter incutido, no meu caminho como futura médica, valores primordiais no que se trata de cuidar dos doentes. Agradeço ainda por me ter feito aperceber do meu gosto pela especialidade de Cirurgia Geral e por ser o professor que mais me marcou durante o curso. Por tal, sempre o recordarei com maior orgulho e agradecimento.

Agradeço aos meus avós e tia que me guiaram neste longo percurso, pelas estrelas que no meu céu representam.

Aos meus pais, irmão e namorado, pela ajuda incessante e por me darem a possibilidade de lutar pelos meus sonhos.

Referências Bibliográficas

- 1) Munoz, N, Bosch, X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Neoplasms of the Liver, Okuda, K, Ishak, KG (Eds), Springer, Tokyo 1989. p.3.
- 2) Muir, C, Waterhouse, J, Mack, T, et al. Cancer incidence in five continents. Vol. 5 (IARC publications, No. 88). International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987.
- 3) Bosch, FX, Munoz, N. Hepatocellular carcinoma in the world: Epidemiologic questions. In: Etiology, Pathology and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in America. Advances in Applied Technology Series, Tabor, E, DiBisceglie, AM, Purcell, RH (Eds), Gulf, Houston 1991. p.35.
- 4) Okuda, K. Epidemiology of primary liver cancer. In: Primary Liver Cancer in Japan, Tobe, T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo 1992. p.3.
- 5) Jonathan M Schwartz, MD; Robert L Carithers, Jr, MD. Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. UpToDate, 2010
- 6) Parkin, DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2:533.
- 7) Skolnick, AA. Armed with epidemiologic research, China launches programs to prevent liver cancer (news). JAMA 1996; 276:1458.
- 8) Beasley, RP, Lin, CC, Hwang, LY, Chien, CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2:1129.
- 9) Colombo, M, de Franchis, R, Del Ninno, E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. N Engl J Med 1991; 325:675.
- 10) Tsukuma, H, Hiyama, T, Tanaka, S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 1993; 328:1797.
- 11) Prates, MD, Torres, FO. A cancer survey in Lourenco Marques, Portuguese East Africa. J Natl Cancer Inst 1965; 35:729.
- 12) Davila, JA, Morgan, RO, Shaib, Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. Gastroenterology 2004; 127:1372.
- 13) Bralet, MP, Regimbeau, JM, Pineau, P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: Epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. Hepatology 2000; 32:200.
- 14) Yu, MW, Chen CJ. Hepatitis B and C viruses in the development of hepatocellular carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 1994; 17:71.

- 15) Sherman, M, Peltekian, KM, Lee, C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22:432.
- 16) Villeneuve, JP, Desrochers, M, Infante-Revard, CI, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106:1000.
- 17) Lu, SN, Lin, TM, Chen, CJ, et al. A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer* 1988; 62:2051.
- 18) Chen, CJ, Liang, KY, Chang, AS, et al. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 13:398.
- 19) Lin, TM, Chen, CJ, Lu, SN, et al. Hepatitis B virus e antigen and primary hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 1991; 11:2063.
- 20) Yu, MW, You, SL, Chang, AS, et al. Association between hepatitis C virus antibodies and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res* 1991; 51:5621.
- 21) Tsai, JF, Jeng, JE, Ho, MS, et al. Additive effect modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 73:1498.
- 22) Yang, HI, Lu, SN, Liaw, YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347:168.
- 23) Chen, CJ, Yang, HI, Su, J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus ADN level. *JAMA* 2006; 295:65.
- 24) Sung, JJ, Tsoi, KK, Wong, VW, et al. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1067.
- 25) Lok, AS, Seeff, LB, Morgan, TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136:138.
- 26) Budhu, A, Wang, XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol* 2006; 80:1197.
- 27) Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998; 4:1065.
- 28) Kamegaya, Y, Hiasa, Y, Zukerberg, L, et al. Hepatitis C virus acts as a tumor accelerator by blocking apoptosis in a mouse model of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2005; 41:660.
- 29) Fargion, S, Fracanzani, AL, Piperno, A, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1994; 20:1426.

- 30) Niederau, C, Fischer, R, Sonnenberg, A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313:1256.
- 31) Deugnier, YM, Guyader, D, Crantock, L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: A clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104:228.
- 32) Kuper, H, Tzonou, A, Kaklamani, E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 85:498.
- 33) Mayans, MV, Calvet, X, Bruix, J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J cancer* 1990; 46:378
- 34) Tanaka, K, Hirohata, T, Takeshita, S, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of. *Int J Cancer* 1992; 51:509.
- 35) Mohamed, AE, Kew, MC, Groeneveld, HT. Alcohol consumption as a risk factor for hepatocellular carcinoma in urban. *Int J Cancer* 1992; 51:537.
- 36) Donato, F, Tagger, A, Gelatti, U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:323.
- 37) Tanaka, K, Hirohata, T, Takeshita, S, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of. *Int J Cancer* 1992; 51:509.
- 38) Mohamed, AE, Kew, MC, Groeneveld, HT. Alcohol consumption as a risk factor for hepatocellular carcinoma in urban. *Int J Cancer* 1992; 51:537.
- 39) Donato, F, Tagger, A, Gelatti, U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:323.
- 40) Marrero, JA, Fontana, RJ, Su, GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36:1349.
- 41) Jee, SH, Ohrr, H, Sull, JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293:194.
- 42) Inoue, M, Iwasaki, M, Otani, T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166:1871.
- 43) El-Serag, HB, Hampel, H, Javadi, F. The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:369.
- 44) Larsson, SC, Wolk, A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 132:1740.

- 45) Bravi, F, Bosetti, C, Tavani, A, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Hepatology* 2007; 46:430.
- 46) A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28:751.
- 47) Bruix, J, Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208.
- 48) Llovet, JM, Bustamante, J, Castells, A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29:62.
- 49) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
- 50) Liu JH, Chen PW, Asch SM, Busuttil RW, Ko CY. Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival? *Ann Surg Oncol* 2004;11:298-303.
- 51) Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
- 52) Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, Dvorchik I, Shimada K, Marsh JW, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? *Cancer* 1999;86:1151-1158.
- 53) Molmenti EP, Marsh JW, Dvorchik I, Oliver JH III, Madariaga J, Iwatsuki S. Hepatobiliary malignancies. Primary hepatic malignant neoplasms. *Surg Clin North Am* 1999;79:43-57, viii.
- 54) Sugano, S, Miyoshi, K, Suzuki, T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:184.
- 55) Kew, MC, Dos Santos, HA, Sherlock, S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4:408.
- 56) Bruix, J, Castells, A, Calvet, X, et al. Diarrhea as a presenting symptoms of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1990; 35:681.
- 57) Eastman, RC, Carson, RE, Orloff, DG, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by positron emission tomography. *J Clin Invest* 1992; 89:1958.
- 58) Tietge, UJ, Schofl, C, Ocran, KW, et al. Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:997.
- 59) Kew, M, Fisher, J. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58:2485.

- 60) Sakisaka, S, Watanabe, M, Tateishi, H, et al. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: Immunohistochemical evidence. *Hepatology* 1993; 18:1357.
- 61) Kew, MC. Tumors of the liver. In: *Hepatology: A textbook of liver disease*, Zakim, D, Boyer, T (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1996. p.1513.
- 62) Lai, CL, Ng, RP, Hypokalemia, AS. The diagnostic value of the ratio of serum gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:41.
- 63) Yoon, KT, Kim, JK, Kim do, Y, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:104.
- 64) Wudel, LJ Jr, Delbeke, D, Morris, D, et al. The role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 2003; 69:117.
- 65) Otegbayo, JA, Atalabi, OM, Yakubu, A. Clinicoradiologic and sonographic patterns of metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:1620.
- 66) Yuki, K, Hirohashi, S, Sakamoto, M, et al. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990; 66:2174.
- 67) Yang, Y, Nagano, H, Ota, H, et al. Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery* 2007; 141:196.
- 68) Aramaki, M, Kawano, K, Kai, T, et al. Treatment for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following successful hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:2931.
- 69) Tonolini, M, Solbiati, L, Ierace, T, et al. Extrahepatic recurrence and second malignancies after treatment of hepatocellular carcinoma: spectrum of imaging findings. *Radiol Med (Torino)* 2002; 103:196.
- 70) Choi, HJ, Cho, BC, Sohn, JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: Brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009; 91:307.
- 71) Gogel, BM, Goldstein, RM, Kuhn, JA, et al. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14:15.
- 72) Borzio, M, Fargion, S, Borzio, F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003; 39:208.
- 73) Llovet, JM, Chen, Y, Wurmback, E, et al. A Molecular Signature to Discriminate Dysplastic Nodules From Early Hepatocellular Carcinoma in HCV Cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131:1758.

- 74) Bialecki, ES, Ezenekwe, AM, Brunt, EM, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:361.
- 75) Crippin, JS. Biopsy of Suspicious Liver Nodules: Does it Change Management?. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:296.
- 76) Bruix, J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001; 35:421.
- 77) John, T, Garden, O. Needle track seeding of primary and secondary liver carcinoma after percutaneous liver biopsy. HPB Surg 1993; 6:199.
- 78) Durand, F, Regimbeau, JM, Belghiti, J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2001; 35:254.
- 79) Huang, GT, Sheu, JC, Yang, PM. et al. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma — a study based on 420 patients. J Hepatol 1996; 25:334.
- 80) Kim, SH, Lim, HK, Lee, WJ, et al. Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. Abdom Imaging 2000; 25:246.
- 81) Ohlsson, B, Nilsson, J, Stenram, U, et al. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. Br J Surg 2002; 89:757.
- 82) Silva, M., Hegab, B, Hyde, C, et al. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2008; 57:1592.
- 83) Nakashima T, Kojiro M. Hepatocellular Carcinoma. Tokyo: Springer Verlag, 1987.
- 84) Collier, J, Sherman, M. Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998; 27:273.
- 85) Wu, JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver disease: A review. Ann Clin Lab Sci 1990; 20:98.
- 86) Lok, AS, Lai, CL. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1989; 9:110
- 87) Chen, D, Sung, J, Shen, J, et al. Serum alpha-fetoprotein in early stages of human hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1984; 86:1404.
- 88) Fasani, P, Sangiovanni, A, De Fazio, C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. Hepatology 1999; 29:1704.

- 89) Hu, KQ, Kyulo, NL, Lim, N, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:860.
- 90) Soreide, O, Czerniak, A, Bradpiece, H, et al. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A study of nine cases and review of the literature. *Am J Surg* 1986; 151:518.
- 91) Colombo, M, de Franchis, R, Del Ninno, E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675.
- 92) Gupta, S, Bent, S, Kohlwes, J. Test Characteristics of alpha-Fetoprotein for Detecting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C. A Systematic Review and Critical Analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:46.
- 93) Sato, Y, Nakata, K, Kato, Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993; 328:1802.
- 94) Leerapun, A, Suravarapu, SV, Bida, JP, et al. The utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation in a United States referral population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:394.
- 95) Liebman, HA, Furie, BC, Tong, MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310:1427.
- 96) Nomura, F, Ishijama, M, Horikoshi, A, et al. Determination of serum des-gamma-carboxy prothrombin levels in patients with small-sized hepatocellular carcinoma: Comparison of the conventional enzyme immunoassay and two modified methods. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1380.
- 97) Aoyagi, Y, Oguro, M, Yanagi, M, et al. Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in monitoring recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 77:1781.
- 98) Weitz, IC, Liebman, HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: A critical review. *Hepatology* 1993; 18:990.
- 99) Marrero, JA, Su, GL, Wei, W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 2003; 37:1114.
- 100) Kew, MC, Wolf, P, Whittaker, D, et al. Tumor associated isoenzymes of gamma-glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1984; 50:451.
- 101) Tsai, FJ, Jeng, JE, Chuang, LY. et al. Clinical evaluation of urinary transforming growth factor-beta1 and serum alpha-fetoprotein as tumour markers of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75:1460.

- 102) Hamazaki, K, Gochi, A, Shimamura, H, et al. Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:229.
- 103) Takahashi, H, Saiabara, T, Iwamura, S, et al. Serum alpha-L-fucosidase activity and tumor size in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19:1414.
- 104) Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49:658.
- 105) Benvegnu, L, Noventa, F, Bernardinello, E, et al. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut* 2001; 48:110.
- 106) Colli, A, Fraquelli, M, Casazza, G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:513.
- 107) Whittingham, TA. New and future developments in ultrasonic imaging. *Br J Radiol* 1997; 70 Spec No: S119.
- 108) Hayakawa, S, Goto, H, Hirooka, Y, et al. A new ultrasound imaging method in the abdominal area: Harmonic imaging without an enhancing agent (abstract). *Gastroenterology* 1998; 114:1253.
- 109) Singh, P, Erickson, RA, Mukhopadhyay, P, et al. EUS for detection of the hepatocellular carcinoma: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:265.
- 110) Colli, A, Fraquelli, M, Casazza, G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:513.
- 111) Hollett, MD, Jeffrey, RB Jr, Nino-Murcia, M, et al. Dual-phase helical CT of the liver: Value of arterial phase scans in the detection of small (<1.5 cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:879.
- 112) Lim, JH, Choi, D, Kim, SH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: Value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:67.
- 113) Szklaruk, J, Silverman, PM, Charnsangavej, C. Imaging in the diagnosis, staging, treatment, and surveillance of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:441.
- 114) Ishiguchi, T, Shimamoto, K, Fukatsu, H, et al. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1996; 12:164.

- 115) Libbrecht, L, Bielen, D, Verslype, C, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: Pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002; 8:749.
- 116) Burrel, M, Llovet, JM, Ayuso, C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003; 38:1034.
- 117) Lencioni, R, Mascalchi, M, Caramella, D, Bartolozzi, C. Small hepatocellular carcinoma: Differentiation from adenomatous hyperplasia with color Doppler ultrasound and dynamic Gd-DTPA enhanced MR imaging. *Abdom Imaging* 1996; 21:41.
- 118) Choi, D, Kim, S, Lim, J, et al. Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: ferumoxides-enhanced mr imaging versus combined helical CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:475.
- 119) Dresel, S, Kirsch, CM, Tatsch, K. et al. Detection of hepatocellular carcinoma with a new alpha-fetoprotein antibody imaging kit. *J Clin Oncol* 1997; 15:2683
- 120) Delbeke, D, Martin, WH, Sandler, MP, et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998; 133:510.
- 121) Trojan, J, Schroeder, O, Raedle, J, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3314.
- 122) Khan, MA, Combs, CS, Brunt, EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32:792.
- 123) Iwata, Y, Shiomi, S, Sasaki, N, et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann Nucl Med* 2000; 14:121.
- 124) Jeng, LB, Changlai, SP, Shen, YY, et al. Limited value of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to detect hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:2154.
- 125) Schroder, O, Trojan, J, Zeuzem, S, Baum, RP. Limited value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET for the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nuklearmedizin* 1998; 37:279.
- 126) Sugiyama, M, Sakahara, H, Torizuka, T, et al. 18F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004; 39:961.
- 127) National Comprehensive Cancer Network Guidelines(www.nccn.org)
- 128) Bru, C, Maroto, A, Bruix, J, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1765.

- 129) Robbins, S, Kumar, V. Basic Pathology, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 1987. p.598.
- 130) McMahon, BJ, Bulkow, L, Harpster, A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: A 16-year population-based study. *Hepatology* 2000; 32:842.
- 131) Leykum, LK, El-Serag, HB, Cornell, J, Papadopoulos, KP. Screening for hepatocellular carcinoma among veterans with hepatitis C on disease stage, treatment received, and survival. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:508.
- 132) Stravitz, RT, Heuman, DM, Chand, N, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *Am J Med* 2008; 121:119.
- 133) Wong, LL, Limm, WM, Severino, R, Wong, LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6:320.
- 134) Oka, H, Kurioka, N, Kim, K, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12:680.
- 135) Wun, YT, Dickinson, JA. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD002799.
- 136) Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48:251.
- 137) Sangiovanni, A, Del Ninno, E, Fasani, P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126:1005.
- 138) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:417.
- 139) Wong, GL, Wong, VW, Tan, GM, et al. Surveillance programme for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. *Liver Int* 2008; 28:79.
- 140) Trevisani F, De NS, Rapaccini G, Farinati F, Benvegna L, Zoli M et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002; 97:734.
- 141) Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003; 102:78.

- 142) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis: a study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986; 90:289.
- 143) Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985; 89:259.
- 144) Miller, WJ, Baron, RL, Dodd GD, 3rd, Federle, MP. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* 1994; 193:645.
- 145) Singal, A, Volk, ML, Waljee, A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:37.
- 146) Lok, ASF, McMahon, BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. <http://publish.aasld.org/Pages/Default.aspx>. Accessed September 8th 2009
- 147) Miller, WJ, Baron, RL, Dodd GD, 3rd, Federle, MP. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* 1994; 193:645.
- 148) Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 679.
- 149) Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:1159.
- 150) Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 101:422.
- 151) Thompson Coon, J, Rogers, G, Hewson, P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11:1.
- 152) Yang, HI, Lu, SN, Liaw, YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347:168.
- 153) Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 101:422
- 154) Beasley, RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982; 2(Suppl):21.

- 155) Yu, MW, Chang, HC, Chen, PJ, et al. Increased risk for hepatitis B-related liver cirrhosis in relatives of patients with hepatocellular carcinoma in northern Taiwan. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1008.
- 156) Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000; 47:131.
- 157) Kobayashi, M, Ikeda, K, Hosaka, T, et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J Med Virol* 2006; 78:459.
- 158) Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53:744.
- 159) Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36:1206.
- 160) Hsing AW, McLaughlin JK, Olsen JH, Mellekjar L, Wacholder S, Fraumeni JF, Jr. Cancer risk following primary hemochromatosis: a population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 1995; 60:160.
- 161) Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:989.
- 162) Okuda, K, Ohtsuki, T, Obata, H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918.
- 163) Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31:840.
- 164) Farinati, F, Rinaldi, M, Gianni, S, Naccarato, R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89:2266.
- 165) Chevret, S, Trinchet, JC, Mathieu, D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31:133.
- 166) Llovet, JM, Bru, C, Bruix, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329
- 167) Okuda, K, Ohtsuki, T, Obata, H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918.

- 168) Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31:840.
- 169) Tang, ZY. Liver cancer. In: *Manual of Clinical Oncology*, Pollock, RE (Ed), Wiley-Liss, Inc., New York 1999. p.407.
- 170) Primack, A, Vogel, CL, Kyalwazi, SK, et al. A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in Ugandan patients. *Cancer* 1975; 35:1357.
- 171) Lai, CL, Lam, KC, Wong, KP, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981; 47:2746.
- 172) Ikai, I, Yamaoka, Y, Yamamoto, Y, et al. Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: Proposal as a standard therapy. *Ann Surg* 1998; 227:433.
- 173) Vauthey, JN, Lauwers, GY, Esnaola, NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1527.
- 174) Ishak, K, Baptista, A, Bianchi, L. et al., Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696.
- 175) Nzeako, UC, Goodman, ZD, Ishak, KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:65.
- 176) Kosuge, T, Makuuchi, M, Takayama, T, et al. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:328.
- 177) Bilimoria, MM, Lauwers, GY, Doherty, DA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:528.
- 178) Vauthey, JN, Ribero, D, Abdalla, EK, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg* 2007; 204:1016
- 179) Poon, RT, Fan, ST, Lo, CM, et al. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1094.
- 180) Farinati, F, Rinaldi, M, Gianni, S, Naccarato, R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89:2266.
- 181) Levy, I, Sherman, M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50:881.

- 182) Ueno, S, Tanabe, G, Sako, K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Hepatology* 2001; 34:529.
- 183) Villa, E, Colantoni, A, Camma, C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol* 2003; 21:441.
- 184) Cho, YK, Chung, JW, Kim, JK, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008; 112:352.
- 185) Marrero, JA, Fontana, RJ, Barrat, A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41:707.
- 186) Henderson, J, Sherman, M, Tavill, A, et al. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB (Oxford)* 2003; 5:243.
- 187) Bruix, J, Castells, A, Bosch, J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111:1018.
- 188) Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. Liver Cancer Study Group of Japan. *Ann Surg* 1990; 211:277.
- 189) Paquet, KJ, Koussouris, O, Mercado, MA, et al. Limited hepatic resection for selected cirrhotic patients with hepatocellular or cholangiocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Surg* 1991; 78:459.
- 190) Nagasue, N, Kohno, H, Chang, YC, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 consecutive patients during 11 years. *Ann Surg* 1993; 217:375
- 191) Nagao, T, Inoue, S, Goto, S, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis. *Ann Surg* 1987; 205:33.
- 192) Chen, MF, Jeng, LB. Partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:S329.
- 193) Ozawa, K, Takayasu, T, Kumada, K, et al. Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4-year period. *Am J Surg* 1991; 161:677.
- 194) Takenaka, K, Kanematsu, T, Fukuzawa, K, Sugimachi, K. Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented?. *World J Surg* 1990; 14:123.

- 195) Nathan, H, Schulick, RD, Choti, MA, Pawlik, TM. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 249:799.
- 196) Fong, Y, Sun, RL, Jarnagin, W, Blumgart, LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229:790.
- 197) Llovet, JM, Bru, C, Bruix, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329.
- 198) Takayama, T, Makuuchi, M, Hirohashi, S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28:1241.
- 199) Yamanaka, N, Okamoto, E, Toyosaka, A, et al. Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1990; 65:1104.
- 200) Livraghi, T, Bolondi, L, Buscarini, L, et al. 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; 22:522.
- 201) Nonami, T, Harada, A, Kurokawa, T, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997; 173:288.
- 202) Poon, RT, Ng, IO, Fan, ST, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *J Clin Oncol* 2001; 19:3037.
- 203) Takayama, T, Sekine, T, Makuuchi, M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: A randomised trial. *Lancet* 2000; 356:802.
- 204) Aii, S, Yamaoka, Y, Futagawa, S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000; 32:1224.
- 205) Wayne, JD, Lauwers, GY, Ikai, I, et al. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg* 2002; 235:722.
- 206) Nagorney, DM, van Heerden, JA, Ilstrup, DM, Adson, MA. Primary hepatic malignancy: surgical management and determinants of survival. *Surgery* 1989; 106:740
- 207) Sugioka, A, Tsuzuki, T, Kanai, T. Postresection prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1993; 113:612.
- 208) Choi, TK, Lai, Edward, CS, Fan ST, et al. Results of surgical resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1990; 37:172.

- 209) Tsuzuki, T, Ogata, Y, Iida, S, Shimazu M. Hepatic resection in 125 patients. Arch Surg 1984; 119:1025.
- 210) Hanazaki, K, Kajikawa, S, Shimozaawa, N, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in diameter of > or = 10 cm. Hepatogastroenterology 2002; 49:518.
- 211) Iwatsuki, S, Starzl, TE, Sheahan, DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann surg 1991; 214:221.
- 212) Rolfes, DB. Fibrolamellar carcinoma of the liver. In: Neoplasms of the Liver, Okuda, K, Shak, KG (Eds), Springer-Verlag, Tokyo 1987. p.137.
- 213) Okuda, K, Musha, H, Nakajima, Y, et al. Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma: A study of 26 cases. Cancer 1977; 40:1240.
- 214) Tangkijvanich, P, Anukulkarnkusol, N, Suwangool, P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. J Clin Gastroenterol 2000; 31:302.
- 215) Ebara, M, Ohto, M, Shinagawa, T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. Gastroenterology 1986; 90:289.
- 216) Matsumoto, Y, Suzuki, T, Asada, I, et al. Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels. Cancer 1982; 49:354.
- 217) Hanazaki, K, Kajikawa, S, Koide, N, et al. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: Univariate and multivariate analysis. Am J Gastroenterol 2001; 96:1243.
- 218) Villa, E, Colantoni, A, Camma, C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. J Clin Oncol 2003; 21:441.
- 219) Cescon, M, Cucchetti, A, Grazi, GL, et al. Role of hepatitis B virus infection in the prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a Western dual-center experience. Arch Surg 2009; 144:906.
- 220) Chen, JH, Chau, GY, Lui, WY, et al. Surgical results in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma and positive hepatitis B early antigen. World J Surg 2000; 24:383.
- 221) Eastwood, GL. Liver Biopsy. In: Atlas of Bedside Procedures, 2nd ed, Vanderslam, TJ, Cutler, BS, Wheeler, HB (Eds), Little Brown, Boston 1988. p. 393.
- 222) Bravo, Arturo *et al* . Percutaneous liver biopsy. UpToDate. 2009

ANEXOS

Tabela 1_ Incidência de CHC em vários países e grupos étnicos (por 100.000 por ano) (retirado de : Jonathan M Schwartz; Robert L Carithers, Jr. *Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. UpToDate, 2009*).

País	Homens	Mulheres
Moçambique	112.9	30.8
Zimbabwe	64.6	25.4
Gambia	33.1	12.6
Senegal	25.6	9.0
África do Sul		
Negros	26.3	8.4
Caucasianos	1.2	0.6
Outras raças	1.5	0.7
Algéria	1.6	1.4
Nigéria	15.4	3.2
Argentina	9.9	5.8
Brasil	3.5	3.7
Perú	4.0	2.9
Jamaica	6.1	2.1
Estados Unidos da América		
Chineses	19.1	3.6
Negros	3.9	1.8
Japoneses	3.0	0.4
Caucasianos	2.9	1.1
Canadá		
Esquimós	6.9	3.7
Alberta	1.3	0.5
Suíça	10.2	1.5
Itália	8.6	3.3
Espanha	7.2	5.5
França	3.7	1.0
Alemanha	4.5	1.7
Dinamarca	3.6	2.3
Ex-jugoslávia	2.9	1.2
Ex-Cecoslováquia	5.1	2.8
Reino Unido	1.6	0.8
Irlanda	0.1	0.3
China	34.4	11.6
Singapura		
Chineses	31.6	7.2
Malaio	15.6	5.3
Indianos	14.1	2.8
Coreia	13.8	3.2
Japão		
Miyagi	11.2	4.0
Nagasaki	25.8	7.9
Índia	4.9	2.5
Filipinas	19.9	6.2
Hong Kong	32.3	7.4
Paquistão	0.7	0.8
Nova Zelândia		
Maori	11.2	4.2
Não-Maori	2.4	1.1
Polinésia		
Ilhas	26.6	2.3
Austrália	2.0	0.7
Hawai	7.8	2.4

Tabela 2 – Recomendações da AASLD na vigilância dos grupos de maior risco de CHC (retirado de: *Morris Sherman, MB BCh, PhD, FRCP(C) Surveillance for hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. UpToDate2009*)

A incidência de CHC nestes grupos é elevada o suficiente que a vigilância é muito provavelmente efectiva
Portadores de Hepatite B (incidência de CHC >0.2 %/ano)
Homens asiáticos ≥40 anos (incidência ≥0.4-0.6 %/ano) [Beasley, RP, 1982]
Mulheres asiáticas ≥50 anos (incidência ≥0.2 %/ano) [opinião de experts]
Africanos ≥ 20 anos (incidência desconhecida mas provavelmente >0.2 %/ano)
Cirrose tratada com sucesso ou não (incidência de CHC 3-5 %/ano) [Chen, CJ, 2006]
História familiar de CHC- principalmente asiáticos e africanos (incidência desconhecida mas provavelmente >0.2 %/ano) [Yu, MW, 2002]
Portadores crónicos de hepatite B que perdem o AgHBs e/ou desenvolvem anti-HBs [opinião de experts]
Pacientes sem hepatite B com cirrose (incidência >1.5 %/ano)
Hepatite C (incidência de CHC ≥ 3-5%/ano) [Degos, f, 000; Kobayashi, M, 2004; Benvegnu, L, 2004]
Cirrose alcoólica [Hassan, MM, 2002]
Cirrose Biliar Primária [Caballeria, L, 2001]
Hemocromatose genética [Hsing, AW, 1995]
Deficiência de Alfa1-Antitripsina [Elzouki, AN, 1996]
Sem recomendações a favor ou contra a vigilância
Portadores de hepatite B sem cirrose que respondem ao tratamento com inactivação da doença
Cirrose devido a : - Esteatohepatite Não-alcoólica - Hepatite auto-imune

Tabela 3 – Estadiamento TNM para o Carcinoma Hepatocelular (Retirado de: Steven A Curley, MD, FACS; Carlton C Barnett, Jr, MD; Eddie K Abdalla, MD. *Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma*. UpToDate)

Tumor Primário (T)			
TX	Tumor primário não pode ser avaliado		
T0	Sem evidência de tumor primário		
T1	Tumor solitário sem invasão vascular		
T2	Tumor solitário com invasão vascular ou tumores múltiplos, nenhum com >5 cm		
T3a	Tumores múltiplos com >5 cm		
T3b	Tumor solitário ou múltiplos tumores de qualquer tamanho, envolvendo um ramo major da veia porta ou da veia hepática		
T4	Tumor(es) com invasão directa de órgãos adjacentes para além da vesicular biliar ou com perfuração do peritoneu visceral		
Gânglios linfáticos regionais (N)			
NX	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados		
N0	Sem metástase dos gânglios linfáticos regionais		
N1	Com metástase dos gânglios linfáticos regionais		
Metástase à distância (M)			
M0	Sem metástase à distância		
M1	Com metástase à distância		
Classificação de fibrose (F)*			
F0	Fibrose 0-4 (sem fibrose ou fibrose moderada)		
F1	Fibrose 5-6 (fibrose grave ou cirrose)		
Estadio anatómico/Grupos de prognóstico			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T3b	N0	M0
Estadio IIIC	T4	N0	M0
Estadio IVA	Qualquer T	N1	M0
Estadio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 4 – Sistema Okuda para o estadiamento do Carcinoma Hepatocelular (Retirado de: Steven A Curley, MD, FACS; Carlton C Barnett, Jr, MD; Eddie K Abdalla, MD. **Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma**.UpToDate

Critérios	Positivo	Negativo
Tumor size*	>50 %	<50 %
Ascites	Clinicamente detectável	Clinicamente ausente
Albumin	<3 mg/dL	>3 mg/dL
Bilirubin	>3 mg/dL	<3 mg/dL
Estadio		
I	Nenhum positivo	
II	Um ou dois positivos	
III	Três ou quatro positivos	

Tabela 5 – Classificação CLIP (Retirado de: Steven A Curley, MD, FACS; Carlton C Barnett, Jr, MD; Eddie K Abdalla, MD. **Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma**.UpToDate)

Variável	Classificação
Estadio Child-Pugh	
A	0
B	1
C	2
Morfologia tumoral	
Uninodular e extensão ≤50 %	0
Multinodular e extensão ≤50 %	1
Extensão >50 %	2
Alfa-fetoproteína	
<400	0
≥400	1
Trombose da veia porta	
No	0
Yes	1

Tabela 6 – Classificação de Child-Pugh (Retirado de: *Steven A Curley, MD, FACS; Carlton C Barnett, Jr, MD; Eddie K Abdalla, MD. Surgical resection for hepatocellular carcinoma.UpToDate*)

Parâmetros	Pontuação		
	1	2	3
Ascite	Ausente	Ligeira	Moderada
Bilirrubina	<2mg/dl	2-3mg/dl	>3mg/dl
Albumina	>3,5g/dl	2,8-3,5g/dl	<2,8g/dl
Tempo de Protrombina (segundos)	<4	4-6	>6
Tempo de Protrombina INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Encefalopatia	Nenhuma	Grau 1-2	Grau 3-4

Pontuação total de 5-6 = **Grupo A** - Doença hepática compensada

Pontuação Total de 7-9 = **Grupo B** – Compromisso funcional significativo

Pontuação Total de 10-15 = **Grupo C** – Doença descompensada

- Estes grupos correlacionam-se com taxas de sobrevivência em 1 e 2 anos respectivamente:
 - Grupo A** – 100 e 85%;
 - Grupo B** – 80 e 60%;
 - Grupo C** – 45 e 35%.

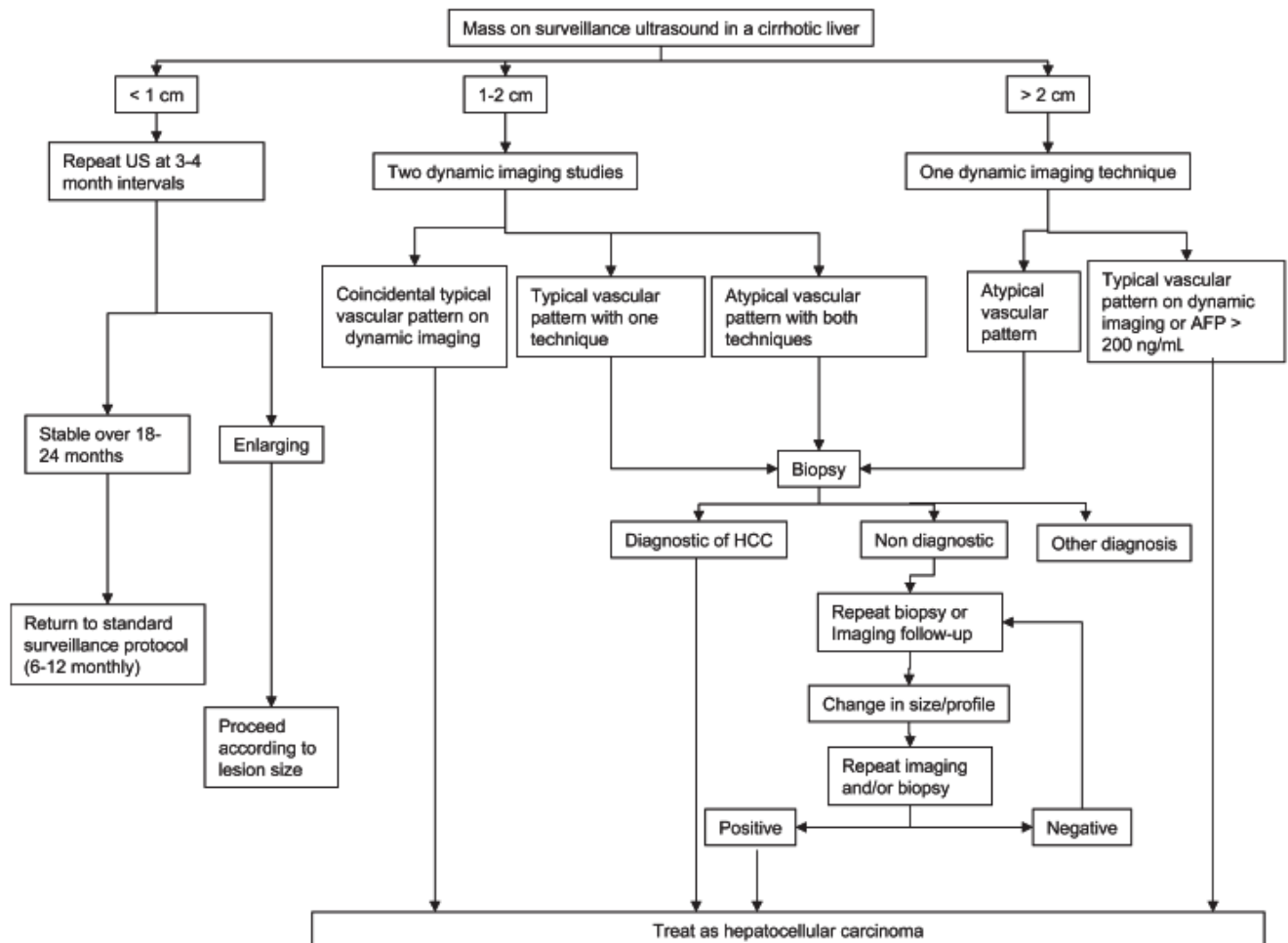


Figura 1: Algoritmo sugerido na investigação de um nódulo encontrado na vigilância por US.

-O padrão vascular típico refere-se a uma lesão hipervascular na fase arterial e que desaparece na fase portal/venosa.

(Retirado de *Bruix and Sherman.Hepatology, November 2005*)

Gráfico1- Níveis serológicos normais da Alfetoproteína durante a gravidez (retirado de: *Jonathan M Schwartz, MD; Robert L Carithers, Jr, MD. Clinical features and diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. UpToDate*)

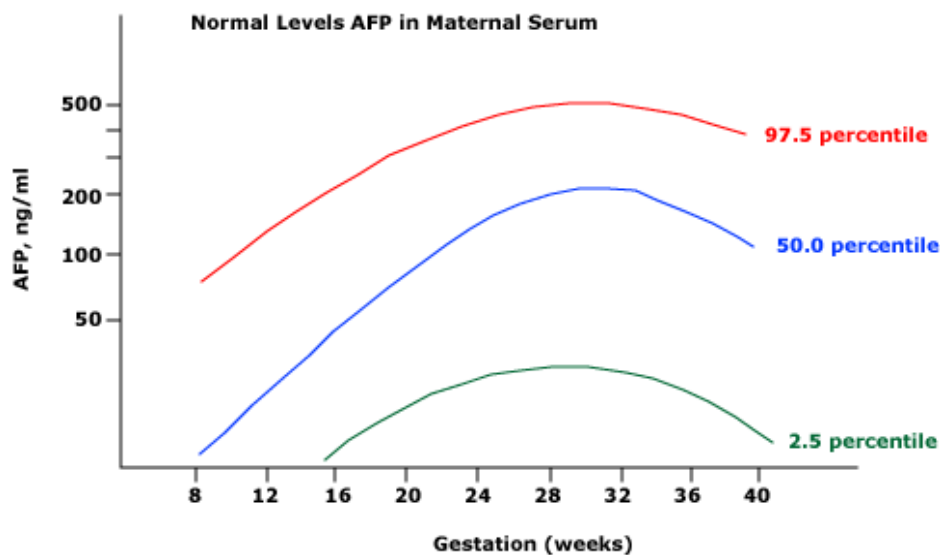
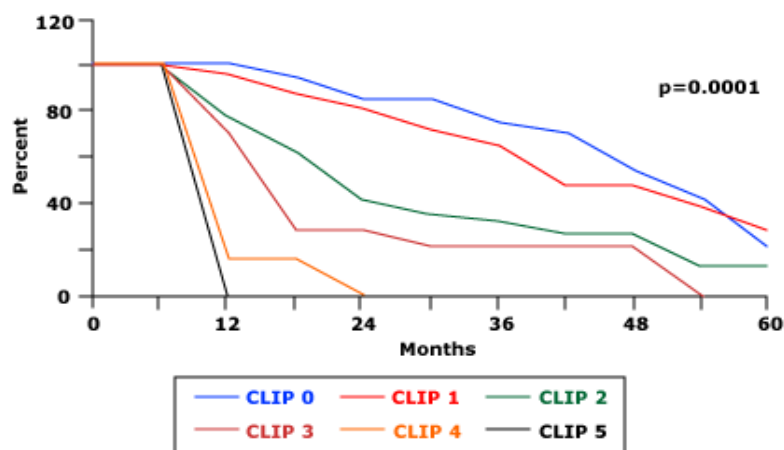


Gráfico 2 - Taxas de sobrevivência média para os diferentes estádios CLIP. (retirado de: *Steven A Curley, MD, FACS; Carlton C Barnett, Jr, MD; Eddie K Abdalla, MD. Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma. UpToDate*)

Kaplan-Meier estimated survival curves based on the CLIP score (log rank test)



Data from Farinati, F, Rinaldi, M, Gianni, S, Naccarato. *Cancer* 2000; 89:2266.