



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Tiago Da Silva Santos
Evaluation of hepatocellular
carcinoma in clinical practice

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Tiago da Silva Santos
Evaluation of hepatocellular
carcinoma in clinical practice

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Gastroenterologia

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Hélder Cardoso

~Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2015

FMUP

Eu, Tiago da Silva Santos, abaixo assinado,
nº mecanográfico 200903594, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em
Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta
integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão,
assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as
frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou
redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Tiago da Silva Santos

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

NOME

Tiago da Silva Santos

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13849376

tiagosilvasantos91@gmail.com

910617036

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200903594

23-03-2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Gastroenterologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/~~MONOGRAFIA~~ (riscar o que não interessa)

Evaluation of Hepatocellular carcinoma in clinical practice

ORIENTADOR

Dr. Hélder Cardoso

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/~~Monografia~~ (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Tiago da Silva Santos

Dedicatória

Para as pessoas mais importantes do meu mundo,

Porque sem elas nada faria sentido

Evaluation of hepatocellular carcinoma in clinical practice

Redigida de acordo com as normas da
revista
Acta Médica Portuguesa

Title in English:

Evaluation of hepatocellular carcinoma in clinical practice

Title in Portuguese:

Avaliação do carcinoma hepatocelular na prática clínica

Authors:

Tiago Santos, medical student, Faculty of Medicine of Porto University. Porto. Portugal.

Hélder Cardoso, Gastroenterologist, Gastroenterology Department, São João Hospital Centre/ Faculty of Medicine of Porto University. Porto. Portugal.

Corresponding author:

Tiago da Silva Santos
Al. Prof Hernâni Monteiro, 4200-, 319 Porto, PORTUGAL
Email:tiagosilvasantos91@gmail.com

Brief title for a heading:

Evaluation of hepatocellular carcinoma in clinical practice

Evaluation of hepatocellular carcinoma in clinical practice

Introduction: Hepatocellular carcinoma is increasing its incidence worldwide, being, actually, the second most frequent cause of death related to cancer. This study seeks to characterize a population of patients with this neoplasia from a single tertiary hospital center.

Material and Methods: We performed a retrospective cohort of patients with a new diagnosis of hepatocellular carcinoma between years 2010 and 2011, treated and followed in our center.

Results: Ninety two patients were included, mean age of 63.7 ± 11.4 years, 86% were male, 89% had liver cirrhosis, with a median follow-up of 12 months. Alcoholic liver disease was the leading etiology for hepatocellular carcinoma (38%). An early stage of BCLC (0-A) was diagnosed in 18.5% of patients, stage B in 31.5%, stage C in 35.9% and terminal stage (D) in 14.1%. Anti-HBc was detected in a large group of patients without chronic hepatitis B (43%), particularly HCV associated cases (76%), being more frequent in BCLC C/D stages. Median overall survival was of 23.2 months. Cox's regression revealed metastization, BCLC C stage, Child C, HCC nodules >5 cm, higher AFP levels and lower albumin levels to be associated with a shorter survival.

Discussion: Approximately half of the sample presented early or intermediate HCC stages and BCLC staging classification correlated well with prognosis. The high anti-HBc prevalence suggests an important role of HBV in hepatocarcinogenesis.

Conclusion: This study underlines the importance of increasing HCC screening and of the control of known risk factors. Namely, the role of HBV should be further evaluated.

- **Keywords:** Hepatocellular Carcinoma ; Tumor staging; Survival; Hepatitis B

Avaliação do carcinoma hepatocelular na prática clínica

Introdução: O carcinoma hepatocelular apresenta uma incidência crescente mundialmente, sendo actualmente a segunda maior causa de morte relacionada com cancro. Este estudo procura caracterizar uma população de pacientes com essa neoplasia partir de um único centro hospitalar terciário.

Materiais e Métodos: Realizamos um coorte retrospectivo com pacientes com novo diagnóstico de carcinoma hepatocelular entre os anos de 2010 e 2011, tratados e acompanhados no nosso centro hospitalar.

Resultados: Noventa e dois pacientes foram incluídos, idade média de 63.7± 11.4 anos, 86% do sexo masculino, 89% tinham cirrose hepática, follow-up mediano de 12 meses. A doença hepática alcoólica foi a etiologia principal para carcinoma hepatocelular (38%). Um estadio BCLC precoce (0-A) foi diagnosticado em 18.5% dos pacientes, estadio B em 31.5%, estadio C em 35.9% e estadio terminal (D) em 14.1%. Anti-HBc foi detectado num grande grupo de pacientes sem hepatite B crónica (43%), em particular os casos associados ao VHC (76%), sendo mais frequente nos estádios BCLC C/D. A Sobrevida global mediana foi de 23.2 meses. A Regressão de Cox revelou a metastização, BCLC C, Child C, nódulos>5 cm, AFP elevada e albumina baixa estarem associados com menor sobrevida.

Discussão: Aproximadamente metade da amostra apresentava estadio precoce ou intermédio e o sistema de estadiamento BLCL correlacionou se positivamente com o prognóstico. A elevada prevalência de anti- HBc sugere um papel importante do VHB na hepatocarcinogénese.

Conclusão: Este estudo realça a importância de incrementar o rastreio do carcinoma hepatocelular e o controlo dos seus fatores de risco. Nomeadamente, o papel do VHB deve ser melhor estudado.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular; Sobrevida; Estadio oncológico; Hepatite B

Evaluation of hepatocellular carcinoma in clinical practice

Dissertação no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina, realizada por Tiago da Silva Santos

Introduction

The Hepatocellular carcinoma (HCC) is a significant health problem with an increasing incidence worldwide that represents over 90% of primary liver neoplasia¹. Today it is the fifth most common cause of cancer (782 000 new cases/year)². Due to the poor overall prognosis, the mortality rate is very close to the incidence, making HCC the second most frequent cause of death related to cancer (746000 cancer related deaths/year)².

HCC is a disease with marked geographical variability^{1,3} and there has been recently, as well, an increase in its incidence in Southern European countries, including Portugal.

Regarding mortality rate of HCC patients in Portugal, between the years 2000 and 2003, a study³ showed an increase of the same, being 2.71/100000 in respect to men and 0.68/100000 in women.

Occult hepatitis B infection⁴ (OBI), characterized by the absence of HBV surface antigen (HBsAg) in circulation, and an extremely low viral load (typically less than 104 IU/ml), is a clinical entity which seems to contribute to the progression of chronic liver disease or, even, the development of HCC⁵⁻⁸. This may be true both for patients affected by other viral etiologies (particularly HCV⁹⁻¹⁴) and even non-viral etiologies (in particular autoimmune, NASH¹⁴⁻¹⁶). It should be emphasized, however, that most of the studies were conducted in Asian populations, which makes it important to evaluate whether it occurs in different populations such as the Portuguese one. Already, evidence of association between OBI and HCC recurrence after curative treatment is indefinite¹⁷⁻¹⁸.

Outcome

This study thus seeks to characterize a population of patients with HCC, with regard to its epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatments performed in the context of clinical practice in a tertiary hospital. Likewise, aims to reply to the shortage of national studies in this direction, as well as the heterogeneity in presentation and diagnosis of this pathology, usually by different medical specialties.

Material and Methods

We conducted a retrospective observational study, in a single center, of a cohort of patients with HCC.

Participants

The study included only patients with a new diagnosis of HCC, between January 2010 and December 2011, treated and followed at our hospital. Previously diagnosed HCC patients were excluded. The HCC diagnosis was validated in multidisciplinary group consultation, according to international recommendations¹⁹⁻²¹.

The collection of data was performed from medical records of the above patients, with the evaluation of etiological factors, presentation, diagnosis, clinical stage of liver disease, cancer stage and treatment and prognosis.

The diagnosis of HCC was established according to the AASLD criteria²⁰: in 28% of the patients it was confirmed histologically; in the remainder, it was based on the HCC's management guidelines²⁰: typical HCC features in at least two imaging techniques, or a combination of a diagnostic increase in alpha-fetoprotein (AFP) (>200 ng/ml) with typical features of HCC detected by one imaging technique.

Data collected:

Epidemiologic variables: Age; Gender; mortality rates.

Clinical variables: HCC's etiology; presence of cirrhosis; HBV and HCV viral markers. Diagnostic variables such as the primary presentation of the neoplasia; Number of nodules and tumor size (determined depending of the imaging procedure performed; in case of multiple nodules we considered the diameter of the largest one). AFP level at the time of diagnosis.

Staging criteria: Child-Pugh classification; Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC) staging system.

Treatment variables: Primary treatment after diagnosis: surgical resection, liver transplantation, transarterial chemoembolization, sorafenib, radiofrequency ablation and best supportive care were recorded. Treatment was decided in a multidisciplinary group consultation, according to international guidelines (AASLD)²⁰.

Statistical analysis was performed using SPSS, version 22. The Chi-square and Fisher's exact test were applied to compare categorical variables. The comparison of continuous variables was performed based on the Student t test and Mann-Whitney. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

The Kaplan-Meier method was used to estimate overall survival, from the time of diagnosis to the time of the last follow up or death, and the log rank method was applied to test the statistical difference between groups. The variables selected for Cox's multivariate stepwise regression analysis to pinpoint independent prognostic factors were those with significant result in univariate analysis or considered clinically meaningful.

The study protocol was approved by the local ethics committee for the health.

Results

Study Population epidemiological/clinical features

There were 92 patients included with a new diagnosis of HCC in the study period. The mean age was 63.7 ± 11.4 years, 86% were male, and 89% had liver cirrhosis. The patients were followed for a median period time of 12 months (P25=3; P75=24 months). The main etiologies for HCC were alcoholic liver disease (ALD) in 38% of patients, followed by chronic hepatitis C (CHC) in 27%, chronic hepatitis B (CHB) in 16% and NASH in 3%. Nevertheless, in 16% of patients the etiologic investigation of HCC was inconclusive.

CHB patients were notably younger (58 ± 13 years vs 65 ± 11 years, $p=0.025$) comparing to the HCC patients with different etiologies.

Excluding CHB, anti-HBc was detected in a large group of HCC patients (43%). In these cases, CHC had the higher frequency of HBc antibodies (76%, $p=0.001$), followed by ALD, with anti-HBc positivity in 33% of patients ($P=0.001$) (Table 1).

Staging

Regarding Child-Pugh classification, we found most of the patients to have compensated liver disease, stage A, in 55%. Staging characteristics are displayed in Table 2. Half of the group had earlier stages (A/B), and the other half more advanced stages (C/D). We also verified that patients with the more advanced stages (BCLC C/D) were younger (mean age 61 vs 66 years, $p=0.024$) than the earlier stages. Regarding a possible association between the etiologies and HCC staging, we verified that anti-HBc was more frequent in patients with BCLC stages C or D (67.5%, $p=0.018$) (Table 1).

Regarding AFP, levels ≥ 100 ng/mL were more frequent in BCLC stages C/D (58%, $p<0.001$) (Table 3). AFP levels were also higher in HCC nodules >5 cm ($p=0.013$).

Diagnosis

In our sample of hepatocellular carcinoma patients, only 36% were diagnosed under screening programs (six monthly-period evaluation by US or TC), being the remaining diagnosed after presenting symptoms (such as abdominal pain, fever, jaundice, ascites, emaciation) or incidentally. Also, in this group of patients, we verified HCC's lesions to be significantly smaller than in the latter group. (Mann-Whitney, $p=0,016$)

Treatment

In early HCC stage ($n=17$), most patients (12/17) received potentially curative treatments, either by surgical resection of the tumor (5 patients), local radiofrequency ablation (RFA, 5 patients) or liver transplantation (2 patients). Three patients performed systemic chemoembolization with TACE, and the remaining two received only supportive care due to advanced age.

In intermediate stage ($n=29$), the most frequent treatment option was TACE (12/29). Nevertheless half of the patients received potentially curative treatments (15/29; 7 by surgical resection, 6 by RFA and the remaining two were transplanted); Sorafenib was an option in two of them.

In what refers to HCC's advanced stage ($n=33$), Sorafenib was the primary treatment in almost half of the cases (15/31), and 7 patients received potentially curative treatment options (five by RFA and two by surgical resection); 4 performed TACE and seven received best supportive care.

Best supportive care was the preferred treatment option in terminal HCC stage (11/13), although, due to expected recovery, one patient attempted treatment with Sorafenib and another with TACE.

Survival

The mortality rate in the first year of follow-up was 34%. The estimated median overall survival (OS) was 23.2 months (95% CI 16.7-27.2).

Concerning Child Pugh classification, Child A had the longest survival (36 months, 95% CI 20.3-51.6), this was inferior in other classes, as expected: Child B (14 months, 95% CI 5.3-22.7) and Child C (3 month, 95% CI 0.5-6.2). ($p < 0.001$). It was higher in BCLC A (38.8 months, 95% CI 16.7-27.2) and BCLC B (37.2 months, 95% CI 24.1-47.9) than in BCLC C (6.3 months, 95% CI 7.3-15.2) or BCLC D patients (4 months, 95% CI 0.5-6.2), $p < 0.001$. Regarding HCC dimensions, smaller lesions (HCC nodules < 5 cm) were associated with better survival (30 vs 7 months, $p < 0.001$)(Fig.1).

We also verified a worse outcome in patients with AFP ≥ 100 ng/mL (median OS 4 vs 27 months, $p < 0.001$). This worse prognosis associated to AFP levels was mostly evident in BCLC stages A/B (median OS 9 vs 36 months, $p = 0.043$).

In addition, we verified survival to be longer in patients (36%) diagnosed under screening programs (median OS 30 vs 17 months, $p = 0.016$), comparing to the remaining ones (diagnosed under the presence of symptoms or incidentally).

In this sample, we did not find significant differences in survival according to the choice of treatment.

The Cox's regression revealed that metastization, BCLC C stage, Child C, HCC nodules > 5 cm, higher AFP levels and lower albumin levels were independently associated with shorter survival (Table 4) ,while diagnosis under screening programs was not.

Discussion

At World level, HCC is the second most common cause of death related to cancer², only overcome by lung cancer. In Europe, excluding HBV infection, HCC develops mostly in a cirrhotic liver. Nevertheless, the coexistence of these diseases has important implications in diagnosis, management and prognosis of this neoplasia²². Factors such as age, male gender and presence of cirrhosis are, most commonly, associated with a higher risk of HCC development.

In our study, the epidemiological characteristics were in agreement with those previously reported, with mean age of 64 years, male predominance and mostly associated with liver cirrhosis. The main etiologies detected for HCC were also similar to the main etiologies described for chronic liver disease in Southern Europe, namely ALD with 38%, followed by CHC, CHB and NASH²².

Most of our patients had preserved liver function (55%), as assessed by Child-Pugh classification, and we found half of the group to be diagnosed in BCLC early or intermediate stages (A-B). We also verified that only 36% of them were diagnosed under screening programs (six monthly-period evaluations by US or TCI, and that this subgroup of HCC patients presented smaller lesions than the remaining ones. These results underline the importance of increasing the implementation and coverage of screening programs for HCC and its risk factors, in order to accomplish earlier diagnosis. The median expected overall survival (OS) was of 23 months, and as expected, OS was higher in individuals with preserved liver function (Child A), and in BCLC stages A and B, which demonstrated that BCLC was well correlated with prognosis in our series.

We verified a very high frequency (76%) of HBc antibodies in CHC patients, probably related to a common source of infection. Also, ALD associated HCC had an increased frequency of HBc antibodies (~33%) as related to the reported national overall prevalence of 10% (Carvalhana S. et al. Hepatitis B and C Prevalence in Portuguese population; 2015). This finding possibly reflects the presence of occult hepatitis B infection (OBI) which, according to literature, could contribute to the progression of chronic liver disease and, even, to the

development of HCC^{18,23-24}. Squadrito et al²⁵, reported the first European observational cohort study addressing the occurrence of HCC in the presence of OBI. The same authors previously demonstrated that the potential pro-carcinogenic mechanisms of HBV remained, for the most part, in the occult infection status²⁶. Given the retrospective design of our study, an increased HCC risk cannot be determined, but the high anti-HBc prevalence is suggestive of a synergistic/additive role of OBI. The association between OBI and HCC recurrence after curative treatment was not addressed in this study, requiring further research.

Concerning CHB, it was interesting to verify a younger age at diagnosis, probably reflecting an early age of infection (frequent vertical transmission) and an increased oncogenic risk associated with HBV. Anti-HBc positivity was also associated with more advanced HCC stages, and subsequently to a poorer prognosis, which reflects the importance of HBV vaccination programs, screening for viral hepatitis and the adherence of CHB and cirrhotic patients to a regular screening program for HCC²⁷.

The prognostic ability of AFP in HCC patients remains controversial in the literature and with important limitations²⁸⁻³². In our study, increased serum AFP levels at the time of diagnosis were predictive of survival: using a cut off of 100 ng/mL, higher levels were associated to a poorer prognosis. Although these higher levels were more frequent in advanced/terminal BCLC stages, the association with survival was mostly evident in BCLC stages A/B. Nevertheless, these results differ from other European reports, in which AFP failed to have a prognostic value. Given its clinical relevance, and the absence of better tumor markers for HCC, AFP prognostic value should be confirmed in larger studies³¹. The potential association with HCC nodule size³³ was also verified in our study, being higher AFP levels associated with HCC nodules >5 cm (p=0.011).

The choice of treatment was done according to the baseline characteristics of the patient, reflected in BCLC staging.

In early HCC stage, most of the patients received potentially curative treatment (surgical resection, RFA, liver transplantation), being this treatment option limited in the patients with other BCLC stages. Systemic chemoembolization with TACE was the most

common option in intermediate BCLC stage, which was associated with a high overall survival.

Sorafenib was the most frequent treatment applied in patients with HCC advanced stage, but due to the heterogeneity of Child classes and reduced sample size, its efficacy could not be properly evaluated.

Best supportive care was the best approach in terminal HCC stage; in our opinion, these patients benefit if promptly referenced to palliative care centers.

The multivariate analysis revealed that the baseline predictors independently associated with shorter survival were mainly related to the degree of hepatic insufficiency, namely Child C and reduced albumin levels, and to the oncological stage, reflected by the presence of metastases, larger HCC nodules, BCLC C stage and increased AFP levels.

We should notice that our observation cohort study has some limitations. The retrospective design is more prone to bias, given that this study only included patients with a new diagnosis of HCC in a previously defined period, as patients with better prognosis could be overrepresented otherwise. Also, the patients were scattered in various medical specialties, which made the collection and standardization of information more difficult.

Conclusion

In our center, the majority of the HCC patients were male, cirrhotic, had preserved liver function, and the most frequent HCC's etiology was ALD. This study underlines the importance of increasing HCC screening and of the control of known risk factors. Namely, the role of HBV should be further evaluated.

Declaration of Interest

The authors state no conflict of interests and have received no payment to perform this work.

References

- 1- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557-76.
- 2- dep.iarc.fr [homepage in the Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN 2012 Cancer Fact Sheet. [accessed at September 2014]. Available at: <http://www-dep.iarc.fr>.
- 3- Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology*.2008;48:137-45.
- 4- Said Z. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*.2008; 17:1927-38.
- 5- Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology*. 2001;34:194-203.
- 6- Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:479-86.
- 7- Covolo L, Pollicino T, Raimondo G, Donato F. Occult hepatitis B virus and the risk for chronic liver disease: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*.2013;45:238-44.
- 8- De Mitri MS, Cassini R, Bernardi M. Hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis: molecular oncogenic potential of clear or occult infections. *Eur J Cancer*.2010;46:2178-86.
- 9- Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med*.2007;146:649-56.
- 10- Adachi S, Shibuya A, Miura Y, Takeuchi A, Nakazawa T, Saigenji K. Impact of occult hepatitis B virus infection and prior hepatitis B virus infection on development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *Scand J Gastroenterol*.2008;43:849-56.
- 11- Matsuoka S, Nirei K, Tamura A, Nakamura H, Matsumura H, Oshiro S, et al. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Intervirology*.2008;51:352-61.
- 12- Miura Y, Shibuya A, Adachi S, Takeuchi A, Tsuchihashi T, Nakazawa T, et al. Occult hepatitis B virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C in whom viral eradication fails. *Hepatology Res*.2008;38:546-56.
- 13- Obika M, Shinji T, Fujioka S, Terada R, Ryuko H, Lwin AA, et al. Hepatitis B virus DNA in liver tissue and risk for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. A prospective study. *Intervirology*. 2008; 51:59-68.
- 14- Shi Y, Wu YH, Wu W, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 2012;32: 231-40.
- 15- Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, et al. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *J Viral Hepat*.2009;16:437-43.

Evaluation of hepatocellular carcinoma in clinical practice

Dissertação no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina, realizada por Tiago da Silva Santos

- 16- Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kato T, et al. Virologic analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. *J Infect Dis.*2000;181:1920-8.
- 17- Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Hamba H, et al. Clinical significance of prior hepatitis B virus infection in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer.*1999;86:793-8.
- 18- Nishikawa H, Osaki Y, Arimoto A, Kita R, Kimura T. Relation between antibody to hepatitis B core antigen and survival after curative therapy for non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.*2013;33:2211-9.
- 19- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.*2001; 35:421-30.
- 20- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.*2005;42: 1208-36.
- 21- Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin.*2009;132:272-87.
- 22- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol.*2004;40:124-31.
- 23- Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Cacciola I, Raffa G, Craxi A et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology.*2004;126:102-10.
- 24- Selim HS, Abou-Donia HA, Taha HA, El Azab GI, Bakry AF. Role of occult hepatitis B virus in chronic hepatitis C patients with flare of liver enzymes. *Eur J Intern Med.*2011;22: 187-90.
- 25- Squadrito G, Pollicino T, Cacciola I, Caccamo G, Villari D, La Masa T et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cancer.*2006;106:1326-30.
- 26- Hiotis SP, Rahbari NN, Villanueva GA, Klegar E, Luan W, Wang Q et al. Hepatitis B vs. hepatitis C infection on viral hepatitis-associated hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.*2012;12:64.
- 27- Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology.*2009;49:832-8.
- 28- Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology.*2004;126:1005-14.
- 29- Haibin Z, Yue J, Yaxian X. Primary yolk sac tumor of the omentum: a case report and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.*2010;31:682-4.
- 30- Nakagawa K, Koike S, Matsumura H, Yokoi K, Kitamura H. Alpha-fetoprotein producing rectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.*2012;39:671-4.

- 31- Giannini EG, Marengo S, Borgonovo G, Savarino V, Farinati F, Del Poggio P et al. Alpha-fetoprotein has no prognostic role in small hepatocellular carcinoma identified during surveillance in compensated cirrhosis. *Hepatology*.2012;56:1371-9.
- 32- Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P, Mendes N, Silva S, Fatela N et al. Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int*.2006 ;26:680-7.
- 33- Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int*.2009;29:502-10.

Tables and Figures

Table 1: Anti HBc prevalence in HCC's main etiologies and advanced oncological stages.

Anti HBc reactive (N=92) †	%	p value
Without Chronic Hepatitis B	43	
Chronic Hepatitis C	76	0,001*
Alchoolic liver disease	33	0,001*
BCLC stages C/D	67,5	0,018*

*Chi-square test;

† Anti Hbc serology results missing in 15 patients (16,3%)

Table 2: HCC patients staging parameters analysis

Staging (N=92)	%
Child-Pugh class A	55
Child-Pugh class B	26
Child-Pugh class C	14
BCLC stage A	18,5
BCLC stage B	31,5
BCLC stage C	35,9
BCLC stage D	14,1
Vascular spread	28
Metastasis	18
Tumor nodule >5 cm	46

Table 3: Prevalence of Alpha fetoprotein (AFP) levels >100 ng/100 accordingly to oncological stage.

(AFP) >100 ng/ml (N=92) †	%	p-value
Overall (N=92)	36	
Tumor nodule >5 cm	51	0,013*
BCLC stage A	13	0,001*
BCLC stage B	17	0,001*
BCLC stage C	59	0,001*
BCLC stage D	54	0,001*

*Chi-square test;

† AFP levels missing in three of the patients analyzed.

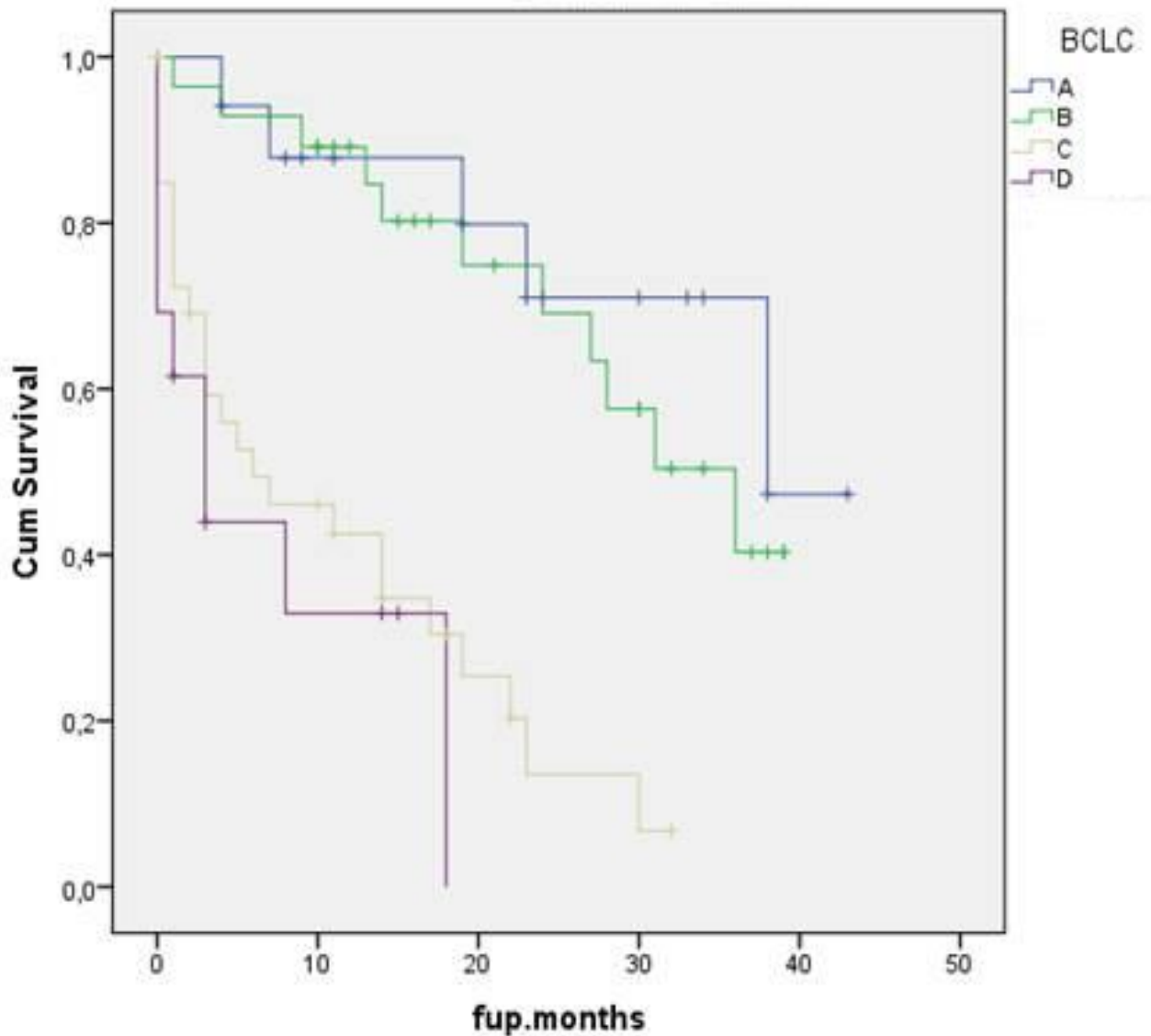


Figure1: Survival curves of hepatocellular carcinoma patients, accordingly to BCLC staging system (Kaplan-Meier method). The median survival was of 38.8 months in early stage (0-A), 37.2 months in intermediate stage (B), 6.3 months in advanced stage (C) and 4.0 months in terminal stage (D); $p < 0,001$; + censored cases

Table: 4 Cox proportional hazards model: analysis of pretreatment parameters that were significant predictors of survival

Variables included (reference)	OR- Lower Survival	CI 95%	p
Metastasis (present)	3,4	1,4-8,2	0,007*
BCLC stage C	3,5	1,4-7,7	0,004*
Child-Pugh class C	21,5	4,2-35,8	<0,001*
Tumor nodule (>5 cm)	2,1	1,3-4,7	0,017*
Alpha fetoprotein levels (high)	1	1-1	0,040*
Albumin(low)	0,9	0,8-0,9	<0,001*

*Chi-square test

Agradecimentos

Na conclusão deste trabalho, gostaria de agradecer a todos os que contribuíram para que fosse possível levar a cabo este trabalho.

Especialmente agradecer ao Dr. Hélder Cardoso, pela disponibilidade demonstrada, desde inicio, em orientar este projecto, e pela forma como desde então me auxiliou nesta tarefa, dando me as bases necessárias para começar o desenvolvimento da mesma, e esclarecendo me todas as dúvidas e dificuldades que iam surgindo ao longo deste último ano.

A todos aqueles que mais directamente me ajudaram na escrita da tese, especialmente na correcção de gralhas e na organização das diferentes partes do projecto, um muito obrigado.

Por fim, aos meus amigos e família, agradeço estarem sempre presentes em todos estes momentos, dando me a motivação necessária para concluir com sucesso esta tarefa.

Anexo 1

Normas de Publicação da Revista Acta Médica Portuguesa

Anexo 2

Parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de S. João para a realização do estudo

Anexo 3

Autorização do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de S. João para a realização do estudo

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afetam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.atamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes externos.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referencias a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.

Anexo 2

Parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de S. João para a realização do estudo

Comissão de Ética para a Saúde – Centro Hospitalar São João

Parecer

Título do Projecto: Evaluation of Hepatocelular Carcinoma in clinical practice

Nome do Investigador Principal: Tiago da Silva Santos

Local onde sera realizado o estudo: Serviço de Gastroenterologia do CHSJ, havendo autorização do respectivo Director do Serviço para a realização do mesmo. Apresenta declaração de Elo de Ligação.

Objectivo do estudo: Caracterização epidemiológica e clinica da população de doentes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular, nomeadamente factores etiológicos, estadio clínico de doença hepatica, estadio oncológico e terapêuticas realizadas.

Período previsto de conclusão: Março 2015

Benefício: N/A

Risco: N/A

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito do ensaio: N/A

Confidencialidade dos dados: está garantida a confidencialidade dos dados e esta informação será restrita ao investigadora principal e aos restantes membros da equipa de investigação.

O Investigador Principal dispõe de competência técnica e científica para a realização do estudo.

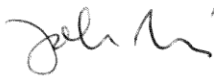
O estudo não prevê a realização de questionários.

Custos: O estudo não prevê custos acrescidos para a instituição

Parecer: Em face da análise do protocolo de estudo, proponho a sua aprovação pela CES do CHSJ.

Porto, CHSJ, 30 de novembro de 2014

O Relator



John Preto
Cirurgia Geral
35004

Dr. John Preto

Anexo 3

Autorização do Conselho de Administração
do Centro Hospitalar de S. João para a realização do estudo

15/2/2015

Exmo. Senhor
Presidente do Conselho de Administração do
Centro Hospitalar de S. João – EPE



Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: Trigo do Vale Santos

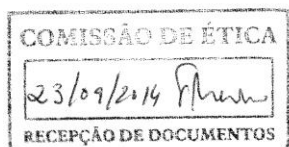
Título do projecto de investigação: "Evaluation of Hepatocellular carcinoma in clinical practice"

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Gastroenterologia do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 23 / febreiro / 2014



O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Trigo do Vale Santos

7. SEGURO

a. Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?

SIM (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO

NÃO APLICÁVEL

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Tiago Da Silva Santos

abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 23 / Setembro / ~~Agosto~~ / 2014

Tiago Santos

O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES

de 03.1.2014

A Comissão de Ética para a Saúde
APROVA por unanimidade o parecer do
Relator, pelo que nada tem a opor à
realização deste projecto de investigação.

Prof. Doutor Filipe Almeida

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética