Perfil dos pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular acompanhados no Ambulatório de Nódulos Hepáticos da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Profile of patients with hepatocellular carcinoma diagnosis consulting in an outpatient hepatic nodules office of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Angelo Alves de Mattos[1], Fernanda Branco[2], Luciana dos Santos Schraiber[3], Andrea Benevides Leite[3], Lívia Caprara Lionço[4], Ane Micheli Costabeber[4]

RESUMO

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é a principal causa de morte nos pacientes com cirrose. Corresponde à quinta neoplasia mais comum e terceira causa de morte por câncer no mundo. O objetivo do estudo é analisar a casuística da população com neoplasia de fígado atendida no Ambulatório de Nódulos Hepáticos de um centro terciário. **Métodos:** Estudo descritivo analítico transversal de uma população de 109 pacientes com diagnóstico de CHC entre março de 2005 e abril de 2010. **Resultados:** A média de idade dos doentes foi 58,31 anos e 73,4% eram do gênero masculino. Quanto à etiologia da cirrose, as principais causas foram infecção pelo vírus C (51,4%), associação vírus C e álcool (23,9%) e uso isolado de álcool (10,1%). De acordo com o escore Child-Pugh, 47,7% dos pacientes eram A, 37,6% eram B e 13,8% eram C. Em 77,1% somente um exame de imagem foi necessário para estabelecer o diagnóstico de CHC. Em 64,2% o diâmetro do maior nódulo excedia 3 cm. Em 17,4% foram detectados 4 nódulos ou mais e 17,4% possuíam invasão macrovascular ao diagnóstico. Tratamento curativo pôde ser oferecido a apenas 21% dos casos: 13,7% transplante hepático e 7,3% hepatectomia. O tempo médio de espera em lista de transplante foi 5,8 meses. **Conclusões:** A maioria dos pacientes com diagnóstico de CHC apresenta tumores em estágio intermediário ou avançado. Dessa forma, é imprescindível que se faça o diagnóstico da neoplasia em fase precoce, através do rastreamento periódico dos indivíduos em risco, aumentando assim a sobrevida desses pacientes.

UNITERMOS: Carcinoma Hepatocelular, Cirrose Hepática, Transplante de Fígado.

ABSTRACT

Introduction: *Hepatocellular carcinoma (HCC) is the leading cause of death in patients with cirrhosis. It is the fifth most common cancer and the third leading cause of cancer death worldwide. The aim of the study is to analyze a sample of the population with liver cancer treated at the Clinic of Liver Nodules in a tertiary center.* ***Methods:*** *A cross-sectional descriptive study of a population of 109 patients diagnosed with HCC between Mar 2005 and Apr 2010.* ***Results:*** *The mean age of patients was 58.31 years and 73.4% were males. Regarding the etiology of cirrhosis, the main causes were infection by hepatitis C virus (51.4%), an association of C virus and alcohol (23.9%), and use of alcohol in isolation (10.1%). According to Child-Pugh score, 47.7% were A, 37.6% were B and 13.8% were C. In 77.1% of patients only one imaging test was needed to establish the diagnosis of HCC. In 64.2% the diameter of the largest nodule exceeded 3 cm. In 17.4% of cases 4 or more nodes were detected and 17.4% had macrovascular invasion at diagnosis. Medical treatment could be provided to only 21% of cases: 13.7% liver transplantation and 7.3% hepatectomy. Mean time on waiting list was 5.8 months.* ***Conclusions:*** *Most patients diagnosed with HCC have tumors in intermediate or advanced stage. Therefore, it is essential to diagnose cancer at an early stage through regular screening of individuals at risk, thus increasing patient survival.*

KEYWORDS: *Hepatocellular Carcinoma, Liver Cirrhosis, Liver Transplantation.*

[1] Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Livre-docente em Gastroenterologia.
[2] Médica Gastroenterologista. Doutora em Hepatologia pela UFCSPA, Fellow no Serviço de Tumor de Fígado (Barcelona Clínic Liver Cancer) e Serviço de Ecografia do Hospital Clínic de Barcelona.
[3] Gastroenterologista, aluna do Programa de Pós-graduação em Hepatologia da UFCSPA.
[4] Médica Residente do Programa de Gastroenterologia da UFCSPA.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma complicação frequente nos pacientes com cirrose, sendo a principal causa de morte nessa população. Mais de 600.000 novos casos de câncer de fígado são diagnosticados a cada ano no mundo (1). Embora a incidência de outros tipos de doenças malignas tenha diminuído nos EUA, a do câncer de fígado aumentou e praticamente dobrou nos últimos 20 anos (2), sendo hoje considerada a quinta neoplasia mais comum e terceira causa de morte por câncer no mundo.

Em termos de distribuição mundial, o principal fator de risco para o CHC é a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) (3) e tal fato está relacionado à alta incidência da neoplasia no sudeste asiático e África subsaariana. Outro fator que deve ser considerado quando se avalia a prevalência do CHC é que a hepatite C crônica é a causa mais comum desse tumor nos países do ocidente e que o diagnóstico dos casos de hepatite C está aumentando no mundo (4). Há previsão de que a proporção de pacientes com cirrose irá aumentar nas próximas décadas de 16% para 32% em 2020, assim como também aumentarão as complicações decorrentes da cirrose nos próximos 20 anos: descompensação da hepatopatia (>106%), carcinoma hepatocelular (>81%) e mortes relacionadas à doença hepática (>180%) (5).

Vinte a 30% dos portadores do vírus C podem evoluir para cirrose, sendo o risco anual de desenvolvimento do tumor de 2 a 5% nesses pacientes (6).

A América do Sul é considerada área de baixa incidência de CHC, com menos de 5 novos casos por 100.000 habitantes ao ano. No entanto, não se pode descartar a possibilidade de essa doença ser subnotificada (7).

Estima-se que em apenas 20 a 30% dos casos de tumores de fígado que chegam aos centros especializados possa ser oferecido algum tipo de terapia curativa. Isso ocorre porque o diagnóstico é feito já em fase avançada da doença. Na tentativa de mudar esse cenário, recomenda-se que todos os pacientes com cirrose hepática devem entrar em programas de vigilância com ultrassonografia de abdome a cada seis meses, pois dessa forma o diagnóstico pode ser feito em uma fase precoce, quando há opções de tratamento curativo, o que possivelmente se reflete no aumento da sobrevida desses pacientes (8).

Tendo em vista a frequência do CHC e seu impacto na sobrevida dos pacientes, entendemos ser de extrema importância a existência de atendimento ambulatorial específico para indivíduos com tal diagnóstico. Também acreditamos na importância da criação de um grupo de profissionais voltados ao atendimento de pacientes com CHC. Dessa forma, iniciamos no ano de 2005 um ambulatório de Nódulos Hepáticos na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

O objetivo do presente estudo é analisar as variáveis clínicas e a evolução dos doentes com neoplasia primária de fígado atendidos e tratados em um centro terciário no Rio Grande do Sul.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo descritivo analítico transversal das variáveis clínicas e exames de imagem de uma população de 109 pacientes com diagnóstico de CHC no período de março de 2005 a abril de 2010.

Foram estudadas as seguintes variáveis ao momento do diagnóstico: idade, sexo, etiologia da cirrose, escore de Child-Pugh (9), MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) (10), valor da alfa-fetoproteína (AFP) e sistema BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) (11). Assim, conforme essa classificação, indivíduos assintomáticos, Child-Pugh A, com tumor único de menos de 2 cm de diâmetro, sem invasão vascular ou disseminação, eram incluídos no estágio 0. Pacientes assintomáticos, Child-Pugh A ou B, com tumor único de menos de 5 cm ou com até 3 tumores com até 3 cm eram incluídos no estágio A. O estágio B era constituído por indivíduos com tumores multinodulares que excediam os critérios anteriores, sem invasão vascular ou disseminação, com função hepática e estado geral conservados. Os indivíduos com função hepática preservada, com invasão vascular ou extra-hepática e algum comprometimento do estado geral enquadravam-se no estágio C. Por último, pacientes com comprometimento grave do estado geral ou função hepática muito afetada e que não eram candidatos ao transplante hepático correspondiam ao estágio D ou terminal.

Para o diagnóstico do CHC, foi adotado o critério da AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases)* publicado em 2005 (6) e foram utilizadas a tomografia abdominal trifásica (TC) e a ressonância magnética com gadolíneo (RM) como os métodos de imagem dinâmicos. Assim, para nódulos com diâmetro acima de 2 cm, apenas um dos métodos diagnósticos mencionados acima era necessário para o diagnóstico e, para nódulos entre 1 e 2 cm de diâmetro, era necessário que os dois métodos demonstrassem os achados típicos de CHC, ou seja, hipervascularização arterial e *washout* tardio. Nos casos em que o diagnóstico não era possível através dos métodos de imagem, a biópsia hepática era realizada.

Foram avaliados diâmetro do maior nódulo, número de nódulos presentes, invasão macrovascular e número de exames necessários para o diagnóstico de CHC. Também foram quantificados os casos em houve necessidade de biópsia hepática com a mesma finalidade.

Após estabelecido o diagnóstico de CHC, foram avaliados os tratamentos propostos. Os pacientes enquadrados nos critérios de Milão (12) foram encaminhados ao transplante hepático, sendo avaliados, no presente estudo, o tempo de espera em lista, o número e motivo de *dropout* e a análise do explante.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, conforme protocolo número 3497/11.

Para a análise dos dados, utilizou-se a estatística descritiva através do pacote estatístico *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows versão 17.0*. Os resultados foram apresentados como média para as variáveis com distribuição normal.

RESULTADOS

Dos 109 pacientes com CHC, 73,4% eram do gênero masculino e a média de idade foi de 58,31 anos (20 a 78 anos).

O fator causal mais prevalente na etiologia da cirrose foi a infecção pelo vírus C (51,4%), seguido pela associação vírus C e álcool (23,9%). O uso isolado de álcool foi responsável pela hepatopatia em 10,1% dos casos. Outros fatores menos frequentes foram a infecção crônica pelo vírus B associado a uso de álcool (2,8%), infecção pelo vírus B (2,8%) e esteato-hepatite não alcoólica (1,8%). Um paciente apresentava diagnóstico de cirrose criptogênica. Um dos pacientes que desenvolveu CHC não era cirrótico e apresentava esteatose hepática como causa da hepatopatia.

Oitenta e nove por cento dos doentes apresentavam sinais clínicos ou imagens compatíveis com a presença de hipertensão porta, enquanto 12,9% apresentavam encefalopatia hepática e 41,3% tinham ascite perceptível ao exame clínico.

De acordo com escore Child-Pugh, 47,7% dos pacientes eram A, 37,6% eram B e 13,8% eram C. O valor médio do MELD ao diagnóstico foi 12,5.

Considerando a classificação BCLC, 39,4% dos pacientes pertenciam ao estágio A, 30,3% ao estágio B, 15,6% ao estágio C e 13,8% encontravam-se em estágio terminal D.

Apenas 22% (24 casos) apresentavam AFP acima de 200 ng/mL e em 72,5% dos pacientes seus níveis encontravam-se abaixo de 100 ng/mL.

Os resultados acima apresentados podem ser melhor apreciados na Tabela 1.

TABELA 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com CHC (n = 109)

Idade	
Média em anos	58,1
Gênero	
Masculino	73,4% (n = 80)
Feminino	26,6% (n = 29)
Causa da hepatopatia crônica*	
VHC	51,4% (n = 55)
VHC e álcool	23,9% (n = 26)
Álcool	10,1% (n = 11)
VHB e álcool	2,8% (n = 3)
VHB	2,8% (n = 3)
Esteato-hepatite não alcoólica	1,8% (n = 2)
Criptogênica	0,9% (n = 1)
Outras**	7,2% (n = 7)
Child-Pugh*	
A	47,7% (n = 52)
B	37,6% (n = 41)
C	13,8% (n = 15)
MELD	
Média	12,5
Classificação BCLC*	
Estágio A	39,4% (n = 43)
Estágio B	30,3% (n = 33)
Estágio C	15,6% (n = 17)
Estágio D	13,8% (n = 15)
AFP	
< 200 ng/mL	78% (n = 85)
> 200 ng/mL	22% (n = 24)

*Um dos pacientes não apresentava cirrose
** Inclui: cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, coinfecção HIV + VHC e coinfecção HIV + VHB
VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B; MELD: *Model for End Stage Liver Disease*; BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; AFP: alfa-fetoproteína

Em 77,1% dos pacientes somente um exame de imagem foi necessário para estabelecer o diagnóstico de CHC e em 22% (24 pacientes) foi necessária a realização de dois exames para a elucidação diagnóstica. Apenas sete pacientes (6,7%) necessitaram de biópsia hepática com tal finalidade.

Em 64,2% dos pacientes o diâmetro do maior nódulo excedia 3 cm. Em 17,4% dos pacientes foram detectados 4 nódulos ou mais e 17,4% já possuíam invasão macrovascular ao diagnóstico. Esses pacientes não mais preenchiam os critérios de Milão, sendo candidatos a terapias paliativas, como a quimioembolização, por exemplo, que foi oferecida a 22% dos casos (24 pacientes).

Tratamento curativo com hepatectomia ou transplante hepático pôde ser oferecido a apenas 21% dos casos, sendo que 13,7% receberam transplante de fígado e 7,3% dos pacientes foram submetidos a hepatectomia. Dos pacientes acompanhados, quarenta foram encaminhados à avaliação com vistas a transplante hepático. Entretanto, apenas 20 pacientes foram listados e, desses, quinze foram transplantados (13,7%). Ocorreram, portanto, cinco casos de *dropout*, por terem ultrapassado os critérios de Milão no período em que estiveram em lista. Entre os pacientes transplantados, o tempo médio de espera em lista foi 5,8 meses. Nesses, a análise do explante revelou que, nos casos de nódulo único, seu diâmetro não ultrapassou 4,5 cm e, nos demais casos, quando analisado o número de nódulos, não foram observados mais de três tumores.

DISCUSSÃO

A incidência do CHC aumentou progressivamente nas últimas décadas em diversas regiões do mundo, especialmente em países onde houve disseminação do vírus da hepatite C (VHC) (8,13). Em todas as regiões, a prevalência é maior entre homens e oscila entre 2:1 e 4:1. A idade no momento do diagnóstico depende do gênero, da área geográfica e dos fatores de risco associados ao desenvolvimento do CHC. Assim, em áreas onde a infecção pelo VHB é endêmica e a incidência de CHC é alta, como no sudeste asiático e África subsaariana, os casos precoces são diagnosticados ao redor dos 20 anos. Em áreas de incidência baixa ou intermediária, a idade ao diagnóstico costuma ser de mais de 50 anos (3). Em nosso estudo, foi verificado que a maioria dos pacientes com diagnóstico de CHC era do gênero masculino (73,4%) e a idade no momento do diagnóstico variou de 20 a 78 anos, com média de 58,31 anos, resultado que vai ao encontro da literatura.

A cirrose está presente em mais de 80% dos pacientes com CHC e qualquer doença que leve à cirrose hepática deve ser considerada um fator de risco para a neoplasia (14). As principais causas de cirrose e, portanto, de CHC, são o VHB, o VHC e o álcool, mas condições menos comuns como a hemocromatose, a cirrose biliar primária, a esteato-hepatite não alcoólica e a doença de Wilson

também possuem associação com o desenvolvimento de CHC. Observamos nesta casuística que somente um caso de CHC ocorreu em um paciente sem cirrose e que mais da metade dos pacientes apresentava como fator de risco a infecção crônica por VHC (51,4%), enquanto infecção por VHC associada a álcool e somente álcool foram vistos em 23,9% e 10,1% dos pacientes, respectivamente. Tivemos somente seis casos (5,6%) relacionados ao VHB, sendo que em três deles estava associado o consumo de álcool.

Atualmente, o diagnóstico por imagem tem sido um importante instrumento para detectar lesões em um estágio subclínico. Esses nódulos possuem suprimento vascular principalmente por ramos portais, no entanto, à medida que o tumor cresce, a vascularização principal do nódulo se dá através dos ramos da artéria hepática. Essa característica é traduzida pelos métodos dinâmicos de imagem através da tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética. O achado de vascularização arterial com *washout* durante a fase portal ou de equilíbrio é aceito como altamente específico para o diagnóstico de CHC (15).

Neste trabalho, foram utilizados os critérios publicados em 2005 pela AASLD para o diagnóstico de carcinoma hepatocelular (6). Entretanto, no ano de 2010 foram publicados novos critérios (16). Atualmente, recomenda-se que nódulos com mais de 1 cm detectados durante rastreamento com ecografia em fígado cirrótico devem ser investigados com tomografia computadorizada em 4 fases ou ressonância nuclear magnética com gadolíneo. Se as características do nódulo forem típicas de CHC, a lesão deve ser tratada como CHC. Se os achados não forem característicos, um segundo exame com a outra técnica de imagem deve ser realizado, ou se deve proceder à biópsia do nódulo. Se o resultado da biópsia for negativo, deverá ser realizado seguimento com exames de imagem a cada 3 meses, até que o nódulo desapareça, aumente ou adquira características típicas de CHC. Se a lesão aumentar, mas permanecer atípica, deverá ser submetida a nova biópsia. Para nódulos com menos de 1 cm, pela baixa probabilidade da natureza maligna, é recomendado seguimento com ecografia em intervalos de 3 meses e, se não houver crescimento durante 2 anos, deve-se retornar ao rastreamento de rotina com ecografia a cada 6 meses.

Em nosso meio, os exames de imagem diagnósticos utilizados foram tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética. Foi possível o estabelecimento do diagnóstico de CHC com somente um exame de imagem em 77,1% dos pacientes, sendo que o diâmetro do maior nódulo superava 3 cm em 64,2% dos pacientes. Do total de casos analisados, somente 7 pacientes (6,7%) foram submetidos a biópsia hepática do nódulo para elucidação diagnóstica. A casuística em foco reflete o fato de que, na maioria dos casos, as lesões detectadas apresentavam mais de 2 cm e os pacientes encontravam-se em estágios intermediário ou avançado da neoplasia.

Somente 22% dos pacientes apresentavam AFP acima de 200 ng/mL no momento do diagnóstico e em 72,5% seu nível era menor que 100 ng/mL. Conforme dados da literatura atual (6), o uso de AFP como ferramenta diagnóstica apresenta rendimento muito baixo. Diferentes neoplasias, como colangiocarcinoma e metástases de origem gastrointestinal, podem apresentar elevações de AFP (17). Se uma massa hepática não apresenta padrão vascular específico de CHC em método imagem, apesar de valores elevados de AFP, deve-se realizar biópsia confirmatória. Além disso, em tumores que secretam AFP, a concentração é relacionada ao tamanho do CHC. Portanto, em tumores pequenos encontrados durante rastreamento, AFP maior que 200 ng/mL é improvável. Também, quando usada como teste diagnóstico, o valor de 20 ng/mL apresenta o melhor balanço entre sensibilidade e especificidade. Entretanto, nesse nível, a sensibilidade é de somente 60% e a especificidade é de aproximadamente 90%. Portanto, o rastreamento com AFP poderia deixar de identificar 40% dos tumores, quando se utiliza esse ponto de corte. Ressalta-se também que os níveis de AFP são frequentemente elevados na infecção crônica por VHC, mesmo na ausência de CHC. Assim, AFP não consiste em teste adequado para rastreamento de CHC (18, 19).

No presente estudo, 64,2% dos pacientes apresentavam nódulos com mais de 3 cm e a AFP foi superior a 200 ng/mL em somente 22% deles, o que demonstra seu baixo rendimento.

De acordo com a literatura, entre os pacientes com diagnóstico de CHC, aproximadamente 30% pertencem aos estágios 0 e A e podem receber tratamento curativo com ressecção cirúrgica, transplante hepático ou terapia percutânea (11, 14). Em nosso trabalho, obtivemos resultados semelhantes, uma vez que 59,7% dos pacientes encontravam-se nos estágios B, C e D do sistema BCLC, para os quais apenas tratamento paliativo pôde ser proposto.

Ao analisar a presente casuística, encontramos que 47,7% dos pacientes classificavam-se como Child-Pugh A, 37,6% como B e 13,8% como C. Sinais clínicos ou imagens compatíveis com a presença de hipertensão porta estavam presentes em 89% dos pacientes e a média do MELD ao diagnóstico foi de 12,5.

No presente estudo, foi possível oferecer terapia curativa através da cirurgia de ressecção em 7,3% e do transplante hepático em 13,7%. Nesses casos, o tempo em lista foi 5,8 meses. Ressaltamos que, nos pacientes transplantados, a análise do explante revelou que, entre os pacientes com nódulo único, o maior diâmetro foi de 4,5 cm e em nenhum caso foi encontrado mais de três tumores. Dessa forma, fica evidenciado um critério de seleção adequado que possivelmente se refletirá em uma elevada chance de cura e sobrevida em 5 anos.

Dos pacientes que foram encaminhados para transplante hepático e que foram listados, houve uma taxa de *dropout* de 25%, que invariavelmente ocorreu devido à progressão tumoral durante a lista de espera. Esse dado vai ao encontro do descrito por alguns autores (14, 20) que reportam aproximadamente 25% de *dropout* para lista de espera de 12 meses.

CONCLUSÃO

À semelhança dos resultados descritos na literatura, observamos que a maioria dos pacientes com diagnóstico de CHC apresenta tumores em estágio intermediário ou avançado, quando somente é possível oferecer tratamento paliativo. Dessa forma, para que se consiga aplicar com sucesso tratamentos com intenção curativa em uma maior população, é imprescindível que se faça o diagnóstico da neoplasia em fase precoce, através do rastreamento periódico dos indivíduos em risco, aumentando a chance de cura e a sobrevida desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruix J, Branco FS, Ayuso C. Hepatocellular carcinoma. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC. Schiff's diseases of the liver. 10ª ed. Philadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:1253-1263.
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology. 2007;132(7):2557-2576.
3. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2005;9(2):191-211.
4. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Vazquez-Elizondo G, Ponciano-Rodriguez G, Uribe M. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. Ann Hepatol. 2008;7(3):226-229.
5. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. Liver Transpl. 2003;9(4):331-338.
6. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42(5):1208-1236.
7. Fassio E, Diaz S, Santa C, Reig ME, Martinez AY, Alves de MA, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. Ann Hepatol. 2010; 9(1):63-69.
8. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, Simonetti A, Santi V, Trevisani F. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. Am J Gastroenterol. 2007; 102(8):1661-1670.
9. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60(8):646-649.
10. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD. Hepatology. 2001;33(2):473-475.
11. 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. J Hepatol. 2001;35(3):421-430.
12. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334(11):693-699.
13. Sherman M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Oncology. 2010;78(Suppl 1):7-10.
14. Forner A, Ayuso C, Isabel RM, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Med Clin (Barc) 2009;132(7):272-287.
15. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2008;47(1):97-104.
16. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Hepatology. 2011;53(3):1020-1022.
17. Vilana R, Forner A, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, de Lope CR, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. Hepatology. 2010;51(6):2020-2029.
18. Sherman M. Alphafetoprotein: An obituary. J Hepatol. 2001;34(4):603-605.
19. Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: the demise of a brilliant star. Gastroenterology. 2009;137(1):26-29.
20. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. Gut. 2002;50(1):123-128.

✉ Endereço para correspondência
Ane Micheli Costabeber
Avenida Osvaldo Aranha, 540/506
90035-190 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3214 8158 / (51) 9660 9121
anemicheli@yahoo.com.br

Recebido: 12/5/2011 – Aprovado: 7/7/2011