

BMJ Best Practice

Carcinoma hepatocelular

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Aug 16, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	20
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	30
Novidades	37
Acompanhamento	38
Recomendações	38
Complicações	38
Prognóstico	39
Diretrizes	41
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
Recursos online	43
Nível de evidência	44
Referências	45
Imagens	54
Aviso legal	61

Resumo

- ◇ O carcinoma hepatocelular (CHC) geralmente surge em pacientes com cirrose hepática decorrente de qualquer causa.
- ◇ Um número significativo de pacientes pode estar assintomático e eles são diagnosticados após o rastreamento.
- ◇ Pacientes em risco de CHC devem receber monitoramento com uma ultrassonografia do fígado em intervalos de 6 meses.
- ◇ O tratamento é orientado por estadiamento e prognóstico. As opções de tratamento incluem ressecção, transplante, terapia de ablação percutânea e quimioembolização.
- ◇ Sorafenibe e o lenvatinibe são os únicos agentes direcionados aprovado para o CHC de estágio avançado. O regorafenibe e o nivolumabe são os tratamentos de segunda-linha para pacientes que progridem com sorafenibe.

Definição

O carcinoma hepatocelular (CHC), também conhecido como hepatoma, é um câncer primário que surge nos hepatócitos no fígado predominantemente cirrótico. No entanto, alguns pacientes podem não apresentar cirrose antes de desenvolver o CHC, principalmente os pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Epidemiologia

Ao redor do mundo, o CHC é a sexta causa mais comum de câncer e a segunda causa principal de morte relacionada ao câncer.[1] A incidência de CHC ao redor do mundo varia de acordo com a prevalência de infecções pelo vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV). De acordo com os últimos dados de 2012 da Globocan, regiões menos desenvolvidas são responsáveis por 83% do volume global do CHC.[1] Nos EUA, a incidência aumentou nas duas últimas décadas devido à disseminação da infecção por HCV e está aumentando em ritmo mais acelerado entre pessoas de 45 a 60 anos de idade.[2] [3] [4] Nos EUA, a incidência ajustada para a idade é de 6 por 100,000.[3] Na União Europeia (UE), a incidência aproximada é de 8.29/100,000.[5] No Reino Unido, o CHC é a causa de morte em aproximadamente 1500 pacientes por ano.[6] O CHC é mais comum entre homens que em mulheres, o que pode ser decorrente de uma prevalência de fatores de risco específicos do sexo, incluindo os efeitos tróficos dos androgênios.[7] Nos EUA e na Europa, a média da idade no diagnóstico de CHC é de 60 anos.[8] Na Ásia, a média da idade no diagnóstico de CHC é entre 50 e 60 anos, em comparação com os pacientes na África subsaariana, onde a média da idade no diagnóstico é de 33 anos.[9]

Etiologia

A etiologia do CHC é multifatorial.[10]

Os principais fatores de risco de cirrose e, conseqüentemente, das principais causas de CHC ao redor do mundo são as infecções por vírus da hepatite B (HBV) crônica e vírus da hepatite C (HCV) e consumo elevado de bebidas alcoólicas. Há um efeito sinérgico significativo entre o consumo elevado de bebidas alcoólicas, infecção pelo vírus da hepatite e diabetes mellitus no desenvolvimento do CHC.[11] [12] A resistência insulínica levando à esteatose hepática não alcoólica associada a diabetes mellitus, obesidade e síndrome metabólica foi indicada como fator de risco para CHC nos pacientes que não têm hepatite viral ou não fazem uso elevado de bebidas alcoólicas.[11] [13] Além disso, a história familiar de câncer hepático em um parente de primeiro grau parece ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento de CHC. No entanto, a natureza exata dessa relação ainda não é totalmente compreendida.[14]

As contribuições de outros fatores de risco para cirrose levando ao CHC, incluindo aflatoxina, hemocromatose hereditária, deficiência de alfa 1-antitripsina, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, porfiria cutânea tardia, meio de contraste radioativo Thorotrast, tabagismo, pílula contraceptiva oral e esteroides androgênicos, não são bem conhecidas.[9]

O CHC também pode ocorrer em pacientes sem qualquer fator de risco conhecido. Aproximadamente um quarto dos pacientes com CHC não apresentam fatores de risco.

Fisiopatologia

Inflamação crônica e cirrose desempenham um papel importante na carcinogênese hepatocelular. Estudos moleculares e com animais recentes identificaram fatores-chave e perfis mutacionais, bem como subclasses moleculares de CHC. Um melhor entendimento dessas desregulações moleculares permitirá a descoberta de nova quimioprevenção e tratamento direcionado.[15]

A aquisição de uma infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) no início da vida resulta em duração mais longa da doença, que pode levar a inflamação crônica e cirrose. O HBV é um carcinógeno direto e pode causar metilação do gene P16, que é uma causa conhecida de carcinogênese hepatocelular levando ao CHC.[16] Além disso, foi observada que a mutação do gene X do HBV também tem um papel na etiologia.[17]

Foi formulada a hipótese de que altos níveis de estrogênio e peroxidação lipídica em pacientes com vírus da hepatite C (HCV) crônica podem resultar no desenvolvimento de carcinoma.[18] O CHC relacionado ao HCV é quase sempre decorrente de cirrose, mas pode se desenvolver em pacientes que não tiveram cirrose.

A infecção crônica por HBV e HCV com distúrbios metabólicos pode levar à geração de espécies reativas de oxigênio devido ao estresse oxidativo e pode causar danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA), resultando na mutação de genes relacionados ao câncer como o p53.[12] [19]

A aflatoxina é uma micotoxina naturalmente produzida por muitas espécies de *Aspergillus* e comumente contamina os grãos de soja. Nos pacientes que tiveram uma exposição em longo prazo à aflatoxina, foi observado que ela causa mutações no gene supressor de tumor do p53.

A patogênese do CHC geralmente começa com o desenvolvimento de nódulos displásicos, que podem ser classificados como displasia de alto ou baixo grau, de acordo com o grau de displasia observado no exame microscópico do nódulo do fígado.[20] A displasia de alto grau é uma condição pré-cancerosa causando uma alta taxa de conversão para CHC. Quase um terço de nódulos displásicos de alto grau podem evoluir para CHC em um período de 2 anos, enquanto mais de 80% dos nódulos displásicos evoluem para CHC em 5 anos.[21]

[Fig-1]

Prevenção primária

A imunização para o vírus da hepatite B (HBV) é recomendada para todas as crianças e adultos em risco de infecção por HBV, que por sua vez ajuda a prevenir o desenvolvimento do CHC associado à hepatite. A doença hepática crônica subjacente deve ser tratada apropriadamente e o consumo elevado de bebidas alcoólicas deve ser desencorajado, a fim de evitar a cirrose e a consequente evolução para o CHC. A prevenção da infecção por vírus da hepatite C (HCV) pelo rastreamento dos doadores de sangue, as precauções universais contra a contaminação do sangue nos ambientes de atendimento de saúde e a redução da transmissão do HCV decorrente do uso de drogas injetadas são muito importantes. Rastreamento familiar, diagnóstico precoce e correção da sobrecarga de ferro para impedir a fibrose hepática nos pacientes com hemocromatose também são medidas importantes na prevenção do CHC neste grupo de pacientes.

Rastreamento

Há uma janela terapêutica muito estreita para pacientes com CHC, uma vez que o prognóstico é ruim no momento em que os pacientes desenvolveram os sintomas. Portanto, a meta do rastreamento e do monitoramento é a identificação do CHC em seu estágio mais inicial possível, quando o tratamento tem a probabilidade mais alta possível de cura.

Um grande ensaio clínico randomizado e controlado na China constatou uma melhora na sobrevida associada ao monitoramento a cada 2 anos.¹[\[A\]Evidence](#) Um estudo retrospectivo envolvendo 821 pacientes (monitoramento com ultrassonografia e alfafetoproteína [AFP] semestral em 215 e anual em 155) e 451 pacientes do grupo de controle (sintomáticos ou incidentais) demonstrou um benefício de sobrevida com o monitoramento.^[52] No grupo de monitoramento, foi observado o estágio inicial do câncer; no grupo de controle (sem monitoramento), o câncer se encontrava em estágio avançado.^[52] Em outro estudo de coorte avaliando 313 pacientes com cirrose, houve uma melhora significativa na sobrevida com o monitoramento em comparação aos controles históricos.^[53] No entanto, como no estudo prévio, ele foi afetado por viés no tempo de início e de duração. Mais candidatos potenciais para o transplante de fígado (68.5% com monitoramento semestral e 62.5% com monitoramento anual) foram encontrados, em comparação com os do grupo sem monitoramento.^[53]

Com base nos estudos e no tempo de duplicação do tumor com ou sem teste de AFP, a ultrassonografia a cada 6 meses é recomendada para o monitoramento do CHC conforme as diretrizes de prática de 2010 da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) nos pacientes com cirrose hepática ou em alto risco de cirrose.^[40] O National Institute of Health and Care Excellence, também recomenda que sejam oferecidos aos adultos com cirrose a vigilância ultrassônica de 6 meses para o CHC, com ou sem o teste de AFP. Eles recomendam adultos com cirrose que também têm hepatite B devem incluir testes de AFP.^[54]

A tecnologia proteômica ocasionou o desenvolvimento de novos biomarcadores moleculares, incluindo a des-gama-carboxiprotrombina (DCP), AFP-L3 e fatores de crescimento humanos. Eles podem ser usados como testes de rastreamento potenciais e estão sendo validados em estudos clínicos.^[55] A ultrassonografia tem sensibilidade de 60% e especificidade de 97% para o diagnóstico de CHC. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) são muito mais sensíveis, porém mais dispendiosas.^[43]

Populações para o rastreamento

Os pacientes que devem ser inscritos no rastreamento ou monitoramento são: homens portadores do vírus da hepatite B (HBV) a partir dos 40 anos de idade, mulheres portadoras do HBV a partir dos 50 anos de idade, pacientes portadores do HBV de ascendência africana a partir dos 20 anos de idade, portadores do HBV com história familiar de hepatoma, portadores de HBV e cirrose relacionada ao vírus da hepatite C e pacientes com cirrose alcoólica, cirrose biliar primária, cirrose relacionada à esteatose hepática não alcoólica e hemocromatose genética. O monitoramento também pode ser benéfico em pacientes com hepatite C com fibrose de estágio F3 e pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.^[40]

Prevenção secundária

Há fortes evidências de que o tratamento antiviral efetivo para controlar a infecção por vírus de hepatite B (HBV) ou vírus de hepatite C (HCV) reduz substancialmente (mas não elimina) o risco de CHC.[105] [106]

Pacientes com doença hepática crônica relacionada ao HBV ou HCV devem ser considerados para o tratamento específico da doença subjacente após a ressecção ou transplante de fígado, para evitar a recorrência do CHC. Os pacientes que receberam transplante de fígado para o CHC relacionado ao HBV devem continuar tendo a imunoglobulina da hepatite B e análogos de nucleosídeo/nucleotídeo para reduzir a infecção do enxerto e prevenir a recorrência do futuro CHC. No entanto, agora existem evidências de alta qualidade para mostrar que análogos de nucleosídeo/nucleotídeo mais recentes com risco muito baixo de resistência são efetivos na prevenção da hepatite no enxerto sem o uso de imunoglobulina da hepatite B, o que resulta em desfechos de longa duração excelentes.[107]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem asiático de 60 anos de idade com uma longa história de vírus da hepatite B (HBV) crônica complicada por cirrose apresenta-se ao médico da atenção primária com distensão abdominal, olhos amarelos, dor abdominal no quadrante superior direito, apetite reduzido, perda de peso e alterações no padrão de sono por várias semanas. O exame físico revela um homem caquético com icterícia, eritema palmar, ascite, uma massa palpável no quadrante superior direito e asterixis (flapping).

Caso clínico #2

Um homem negro de 55 anos de idade com história de uso de drogas intravenosas, uso abusivo de bebidas alcoólicas e vírus da hepatite C (HCV) crônica com cirrose hepática é encaminhado a um especialista com alfafetoproteína sérica alta de 200 microgramas/L (200 ng/mL) e uma massa de 2 cm no fígado na ultrassonografia de rastreamento do abdome. O exame físico revela eritema palmar, edema bilateral dos membros inferiores e ascite.

Outras apresentações

Um número significativo de pacientes pode ser assintomático e ter doença hepática bem compensada com cirrose. O CHC também pode estar presente em pacientes sem doença hepática crônica conhecida. Nesses pacientes, ele geralmente se manifesta como dor abdominal no quadrante superior direito.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é baseado na avaliação clínica e/ou rastreamento dos pacientes que estejam em risco elevado de desenvolver CHC.

Uma ou mais massas estão presentes no fígado nas imagens abdominais. A alfafetoproteína (AFP) sérica elevada pode ser corroborativa, e o diagnóstico é confirmado pela hipervascularização ou realce arterial e washout na fase venosa/tardia da massa ou massas em imagem dinâmica.

Não é necessária uma biópsia hepática da massa para confirmar o diagnóstico de CHC na maioria dos pacientes, mas pode ser considerada se no exame de imagem a massa não apresentar características típicas de um CHC e o exame não conseguir determinar a sua natureza.

Quadro clínico

As características clínicas típicas do CHC são dor abdominal no quadrante superior direito, icterícia, distensão abdominal, edema nos membros inferiores, saciedade precoce e perda de peso. Se um paciente apresentar doença hepática descompensada, ele pode apresentar hemorragia por varizes.

[Fig-2]

Pode haver uma história pessoal de afecções clínicas que causam cirrose ou doença hepática gordurosa não alcoólica: por exemplo, uso elevado de bebidas alcoólicas, hepatite B e C, obesidade, diabetes

mellitus, cirrose biliar primária, exposição prévia ao meio de contraste radioativo Thorotrast, uso prolongado de androgênios/estrogênios, hemocromatose ou colangite esclerosante primária.

Pode haver uma história familiar de câncer hepático ou hemocromatose, que predispõe uma pessoa a desenvolver hemocromatose e cirrose.

Os fatores de risco para hepatite incluem transfusões de sangue, tatuagens, prática sexual arriscada, uso de drogas intravenosas, consumo elevado de bebidas alcoólicas e contactante domiciliar (infecção por hepatite B).

Muitos pacientes que são diagnosticados durante a ultrassonografia do fígado no rastreamento são assintomáticos.

Outras apresentações raras são a dor abdominal intensa (ruptura espontânea do tumor na cavidade peritoneal), icterícia obstrutiva, diarreia, síndrome paraneoplásica e dor óssea.

Exame físico clínico

Os achados refletem a doença hepática crônica subjacente. Portanto, o médico deve procurar nevos arâneos, eritema palmar, ascite, hepatomegalia, esplenomegalia, asterixis (flapping), icterícia, caquexia, encefalopatia hepática, feto hepaticus, veias colaterais periumbilicais, veias hemorroidais aumentadas e sopro vascular.

Ultrassonografia

A ultrassonografia é o exame de imagem inicial de escolha e é usada para o rastreamento de CHC nas populações de alto risco: por exemplo, pessoas com alto risco de cirrose ou com cirrose conhecida.

Investigações laboratoriais

Os níveis séricos de AFP estão elevados em apenas alguns pacientes com CHC e, portanto, um nível normal de AFP não exclui o CHC. A AFP não é específica se estiver levemente elevada, mas quando os valores de AFP são >200 microgramas/L (>200 nanogramas/mL), a razão de probabilidade é >5 para o CHC.[39]

Os exames de rotina recomendados para todos os pacientes com lesões sugestivas de CHC na ultrassonografia devem incluir a avaliação da função hepática, hemograma completo, perfil metabólico básico e perfil de coagulação para determinar a gravidade da doença hepática, incluindo cirrose. Também é importante rastrear esses pacientes para infecção por hepatite B e C.

Exames de imagem subsequentes

Se houver AFP elevada e/ou ultrassonografia anormal com uma ou mais lesões focais do fígado, então a tomografia computadorizada com multidetectores (TCMD) de 4 fases ou ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste do abdome deve ser solicitada para confirmar o diagnóstico de CHC, com base nos critérios diagnósticos da American Association for the Study of Liver Diseases para CHC.[40]

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

As metástases pulmonares devem então ser excluídas com uma tomografia computadorizada (TC) do tórax. Se o paciente estiver se queixando de dor óssea, uma cintilografia óssea pode ser necessária para avaliar as metástases ósseas.

Biópsia hepática

Na maioria dos casos, o diagnóstico do CHC pode ser obtido de maneira radiológica sem a necessidade de biópsia hepática. No entanto, a biópsia deve ser considerada nos pacientes de alto risco se a lesão não mostrar o realce típico da fase arterial e washout na fase venosa/tardia de um CHC em estudos de imagem dinâmica com contraste (TCMD ou RNM) e tiver mais de 1 cm de tamanho. A biópsia das lesões hepáticas também pode ser necessária se as características clínicas sugerirem a possibilidade de doença hepática metastática ou colangiocarcinoma.

Fatores de risco

Fortes

cirrose

- Considerado o fator de risco predisponente mais significativo, uma vez que o CHC é um câncer primário que surge nos hepatócitos no fígado predominantemente cirrótico.

infecção crônica por vírus da hepatite B (HBV)

- A infecção por HBV em uma idade precoce e o estágio do portador de HBV aumentam o risco de CHC.[22]
- O risco aumenta nos pacientes que têm antígeno HBVe (HBeAg), alto nível de ácido desoxirribonucleico (DNA) do HBV, mutação pré-core, idade avançada, cirrose, alanina aminotransferase (ALT) elevada, consumo elevado de bebidas alcoólicas e coinfeção com o vírus da hepatite C (HCV).[13] [22] [23] [24] [25] [26] [27]
- Os contactantes domiciliares podem transmitir o HBV compartilhando lâminas de barbear e escovas de dentes.

cirrose crônica por hepatite C (HCV)

- Diferente do vírus da hepatite B (HBV) crônica, os pacientes com infecção por vírus da hepatite C (HCV) quase sempre desenvolvem cirrose antes de desenvolver o CHC. A coinfeção por HBV nos pacientes com infecção por HCV aumenta o desenvolvimento do CHC.[27]
- A duração do período em que o paciente tem o vírus é correlacionada com o desenvolvimento do CHC.

uso elevado e crônico de bebidas alcoólicas

- Um fator de risco independente para o CHC.
- O uso de álcool >80 g/dia por mais de 10 anos pode aumentar o risco de CHC em 5 vezes.[28]

diabetes

- Uma causa importante da resistência insulínica, que pode dobrar o risco de CHC.[29]

obesidade

- Uma causa importante da resistência insulínica, que pode dobrar o risco de CHC.[29]

história familiar de câncer hepático

- Existe uma correlação estreita entre a história familiar de câncer hepático em um parente de primeiro grau e o desenvolvimento de CHC. No entanto, a natureza exata dessa relação ainda não é totalmente compreendida.[14]

Fracos

aflatoxina

- A toxina geralmente contamina o milho, grãos de soja e amendoim e causa a mutação do gene p53, que leva ao desenvolvimento de carcinoma.[30]

meio de contraste radioativo Thorotrast

- O Thorotrast (dióxido de tório) era um meio de contraste radioativo usado no início da década de 1920 até a década de 1950. Ele tem meia-vida prolongada e é absorvido pelo fígado, baço e medula óssea, e causa CHC com um período latente de 15 a 25 anos.[31]

hemocromatose

- A sobrecarga de ferro nos pacientes com vírus da hepatite C (HCV) aumenta o risco de CHC. Os pacientes com hemocromatose genética apresentam um aumento do risco de CHC.[32] Além disso, os parentes de primeiro grau de pacientes com hemocromatose hereditária (HH) são propensos a um risco elevado de HH e, portanto, apresentam um aumento do risco de CHC.[32]

tabagismo

- Danifica os hepatócitos por efeito direto ou indireto, e por efeito oncogênico ou imunológico. Produz as substâncias químicas que causam a necroinflamação e a fibrose e também pode causar sobrecarga de ferro no fígado pela policitemia secundária.[33] [34]

deficiência de alfa 1-antitripsina

- Um distúrbio hereditário causado pela mutação no gene SERPINA1, que resulta na destruição das células do pulmão e do fígado pela elastase neutrofílica devido à deficiência ou formação anormal de alfa 1-antitripsina.[35] Esses pacientes apresentam risco de evoluir para cirrose e também enfisema.

porfiria cutânea tardia

- Esses pacientes têm uma incidência de CHC em 1% por ano.

cirrose biliar primária (CBP)

- O CHC é uma complicação da CBP de longa duração. Idade avançada, sexo masculino e hipertensão portal são os preditores clínicos do CHC nos pacientes com CBP.[36]

colangite esclerosante primária

- Pacientes com cirrose de estágio tardio podem estar com aumento do risco de CHC.

esteroides androgênicos

- O uso a longo prazo de esteroides androgênicos anabólicos aumenta o risco de CHC benigno e maligno. As células do fígado têm receptores para os androgênios, que podem levar à transformação maligna dos hepatócitos resultando em CHC.[37] [38]

contraceptivos orais

- O uso a longo prazo de contraceptivos orais aumenta o risco de CHC benigno e maligno. As células hepáticas têm receptores para os estrogênios, que podem levar à transformação maligna dos hepatócitos, resultando em CHC.[37] [38]

sexo masculino

- Os homens são mais propensos a desenvolver CHC, provavelmente secundário aos altos níveis de androgênios.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem doença hepática subjacente (particularmente cirrose), infecção crônica por hepatite B, cirrose crônica por hepatite C, uso elevado e crônico de bebidas alcoólicas, diabetes mellitus, obesidade e história familiar de câncer hepático.

idade avançada (comum)

- A idade média do diagnóstico de CHC nos EUA é de cerca de 60 anos, mas a taxa de incidência está aumentando nas pessoas entre 45 e 60 anos de idade.[2]

hepatomegalia (incomum)

- O fígado pode estar aumentado devido à hipervascularidade do tumor ou em pacientes com inflamação continuada decorrente da doença hepática crônica.

Outros fatores de diagnóstico

distensão abdominal (comum)

- Os pacientes normalmente apresentam plenitude abdominal ou ascite associada a cirrose.
[Fig-2]

hemorragia por varizes esofágica ou gástrica (comum)

- Mais comum nos pacientes com cirrose descompensada.

dor no quadrante superior direito (comum)

- Devido a hepatomegalia, inflamação do fígado e estiramento da cápsula hepática.

saciedade precoce (comum)

- Decorre da compressão do estômago pela ascite.

perda de peso (comum)

- Característica clínica inespecífica, porém típica.

edema de membros inferiores (comum)

- Característica inespecífica.

encefalopatia hepática (comum)

- Mais comum nos pacientes com cirrose descompensada.

caquexia (comum)

- Pode estar associada com cirrose de CHC.

icterícia (comum)

- Indicativa de cirrose descompensada progressiva.

esplenomegalia (comum)

- Indicativa de hipertensão portal secundária à cirrose hepática.

asterixis (flapping) (comum)

- Muito mais comum na cirrose descompensada sugestiva de encefalopatia hepática.

nevus arâneos (comum)

- Indicativos de doença hepática crônica ou cirrose.

eritema palmar (comum)

- Indicativos de doença hepática crônica ou cirrose.

veias colaterais periumbilicais (comum)

- Principalmente presentes nos pacientes com cirrose hepática descompensada.

fetor hepaticus (comum)

- Nos pacientes com encefalopatia hepática.

diarreia (incomum)

- Pode ser uma característica.

síndrome paraneoplásica (incomum)

- A hipoglicemia pode ser uma parte da síndrome paraneoplásica. Várias outras síndromes paraneoplásicas foram associadas ao CHC, incluindo hipercalcemia, eritrocitose, diarreia aquosa (devido à gastrina ou peptídeos intestinais vasoativos), dermatomiosite, pêfigo foliáceo e acantose nigricans.

dor óssea (incomum)

- Indicativa de metástases.

dor abdominal intensa (incomum)

- Em associação à ruptura espontânea do tumor para a cavidade peritoneal.

icterícia obstrutiva (incomum)

- Pode ser decorrente de um tumor que obstrui os ductos biliares.

veias hemorroidais aumentadas (incomum)

- Estão presentes no reto dos pacientes com cirrose avançada ou descompensada.

sopro vascular (incomum)

- Ocorre secundariamente à hipervascularidade do tumor.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com volume corpuscular médio (VCM) baixo e hemoglobina baixa podem ter uma possível hemorragia por varizes. • A plaquetopenia é indicativa da hipertensão portal resultante da cirrose. 	anemia microcítica e/ou trombocitopenia
perfil metabólico básico <ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes podem ter hiponatremia decorrente da sobrecarga de volume ou do uso de diuréticos. • A ureia pode estar elevada secundariamente a azotemia pré-renal, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crônica ou síndrome hepatorenal. 	hiponatremia; ureia alta
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> • Podem ser usados inicialmente para medir a gravidade da doença hepática. • Transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina são elevadas em conjunção com a albumina baixa, decorrente de doença hepática crônica e cirrose. • O bom status funcional do fígado é necessário para a ressecção do tumor, impedindo assim a descompensação do fígado ou a insuficiência hepática após a ressecção. 	aminotransferases, fosfatase alcalina e bilirrubina elevadas; albumina baixa
tempo de protrombina (TP)/razão normalizada internacional (INR) <ul style="list-style-type: none"> • Medem a função sintética do fígado. São úteis para determinar a capacidade funcional sintética do fígado, se um paciente for candidato para a ressecção ou o transplante de fígado. 	normal ou elevado
painel de hepatites virais <ul style="list-style-type: none"> • Determina uma causa viral (hepatite B e C) da cirrose resultante no CHC. 	pode ser positiva

Exame	Resultado
alfafetoproteína (AFP) <ul style="list-style-type: none"> Realizada rotineiramente após uma ultrassonografia anormal do fígado. O nível de AFP é elevado em 60% dos pacientes com CHC, tipicamente os portadores da doença mais avançada. Elevações leves podem ocorrer em pacientes com hepatite crônica, mas não CHC. A AFP pode ser normal em um número significativo de pacientes com CHC. A sensibilidade varia de 41% a 65% e a especificidade varia de 80% a 94%.^[41] O nível de AFP acima de 400 microgramas/L (400 ng/mL) tem especificidade de 95%.^[42] Um aumento na AFP sérica em um paciente com cirrose deve levantar a suspeita de CHC. A AFP pode ser usada em combinação com a ultrassonografia abdominal no rastreamento de CHC. 	elevado
ultrassonografia do fígado <ul style="list-style-type: none"> Um exame de imagem inicial para qualquer paciente com cirrose, para fazer um rastreamento para o CHC. É amplamente disponível e não invasiva. As ultrassonografias abdominais são solicitadas rotineiramente em intervalos de 6 meses para o rastreamento de CHC em pessoas de alto risco. Se o resultado inicial demonstrar uma lesão <1 cm, então recomenda-se acompanhamento em intervalos de 3 a 4 meses. Se não houver crescimento em 1 a 2 anos, o monitoramento de rotina a cada 6 meses poderá ser continuado. A sensibilidade da ultrassonografia para a detecção do CHC é de 60% e a especificidade é de 97%.^[43] 	margens mal definidas e ecos internos grossos e irregulares

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
Tomografia computadorizada (TC) abdominal com contraste <ul style="list-style-type: none"> Este padrão é com captação de contraste durante a fase arterial, seguida por um washout de contraste na fase venosa tardia. A TC com contraste trifásica é superior à ultrassonografia do fígado.^[44] Ela é altamente específica para o CHC. Se houver alfafetoproteína (AFP) elevada e/ou ultrassonografia anormal com uma ou mais lesões focais do fígado, então a TC com multidetectores (TCMD) de 4 fases ou ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste do abdome deve ser solicitada para confirmar o diagnóstico de CHC, com base nos critérios diagnósticos da American Association for the Study of Liver Diseases para CHC.^[40] 	padrão hipervascular típico

Exame	Resultado
<p>ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal com contraste</p> <ul style="list-style-type: none"> Se houver alfafetoproteína elevada e/ou ultrassonografia anormal com uma ou mais lesões focais do fígado, então a TC com multidetectores (TCMD) de 4 fases ou RNM com contraste do abdome deve ser solicitada para confirmar o diagnóstico de CHC, com base nos critérios diagnósticos da American Association for the Study of Liver Diseases para CHC.[40] <p>[Fig-3]</p> <p>[Fig-4]</p> <p>[Fig-5]</p> <ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade e a especificidade da RNM do abdome são de 81% e 85%, respectivamente, comparadas com 68% e 93%, respectivamente, da TC do abdome.[43] A RNM é superior à TC do abdome para diferenciar os nódulos displásicos, lesões vasculares (hemangiomas) e a gordura focal do CHC. Tipicamente, ela é menos prontamente disponível. 	<p>padrão de alta intensidade nas imagens ponderadas em T2 e um padrão de baixa intensidade nas imagens ponderadas em T1 na RNM</p>
<p>biópsia hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> A biópsia hepática não é necessária na grande maioria dos pacientes. Na maior parte das vezes, o diagnóstico do CHC pode ser obtido de maneira radiológica. A biópsia hepática é considerada para lesões >1 cm e quando os estudos de imagens dinâmicas (TCMD ou RNM) não forem típicos nos pacientes de alto risco (por exemplo, hipervascularidade na fase arterial e washout na fase venosa ou tardia).[40] Quando necessário, a punção por agulha grossa (core biopsy) é preferencial em relação à biópsia por agulha fina, pois se pode obter mais tecido com a punção por agulha grossa (core biopsy). A biópsia hepática percutânea orientada pela ultrassonografia é preferível. <p>[Fig-6]</p> <p>[Fig-7]</p>	<p>hepatócitos bem diferenciados a pouco diferenciados com células gigantes multinucleadas grandes, tendo necrose central</p>
<p>tomografia computadorizada torácica</p> <ul style="list-style-type: none"> Pode descartar CHC metastático. 	<p>o realce de nódulo com massa nos pulmões é sugestivo de lesão metastática decorrente do CHC</p>
<p>cintilografia óssea</p> <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usada para avaliar as metástases ósseas. Em geral, a atividade elevada ou os pontos de hiper captação não são necessariamente metástases. Esse achado deve ser correlacionado clinicamente. 	<p>evidência de pontos de acesso</p>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Colangiocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> Icterícia obstrutiva progressiva, prurido, fezes com cor de argila e dor imprecisa no quadrante superior direito no estágio tardio. 	<ul style="list-style-type: none"> Transaminases, tempo de protrombina (TP)/razão normalizada internacional (INR) e alfafetoproteína (AFP) geralmente são normais ou com discreta elevação. Tipicamente, os pacientes apresentam bilirrubina, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase elevadas. O antígeno do câncer (CA) 19-9 pode estar elevado. Pode haver ductos biliares dilatados na ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) do abdome. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) são muito úteis no diagnóstico.
Adenoma hepático	<ul style="list-style-type: none"> Esses pacientes são geralmente assintomáticos, mas raramente podem apresentar dor abdominal aguda, sensibilidade no quadrante superior direito e choque devido ao hemoperitônio. 	<ul style="list-style-type: none"> Na ultrassonografia ou na tomografia computadorizada (TC) do abdome, o adenoma aparece como uma lesão hipoecoica subcapsular e é muito bem circunscrito. O fluxo sanguíneo Doppler mostra o padrão venoso em vez do padrão de hipervascularização arterial do CHC. Os pacientes, em geral, apresentam alfafetoproteína normal.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hemangioma do fígado	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente assintomático. A dor abdominal aguda pode resultar da trombose ou sangramento dentro do hemangioma, devido ao estiramento e inflamação da cápsula de Glisson do fígado. Os pacientes não têm nenhuma doença hepática crônica coexistente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Testes da função hepática e alfafetoproteína normais. • A maioria dos hemangiomas hepáticos são bem demarcados, lisos e hipodensos com uma aparência homogênea na ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) do abdome. A RNM é bastante sensível e específica para essa doença.
CHC fibrolamelar	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes podem apresentar dor abdominal e/ou massa palpável no abdome. Não é associado à doença hepática crônica, cirrose ou hepatotoxinas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os testes de função hepática e a alfafetoproteína (AFP) geralmente são normais ou com discreta elevação. • A cicatriz central estrelada típica é o achado na TC ou RNM do abdome. No entanto, a TC do abdome é o exame preferencial para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento pós-operatório. Pode haver envolvimento regional dos linfonodos em 50% a 70% dos pacientes devido a agressividade do tumor. • A histologia típica do fígado inclui padrão de ninhos, folhas ou cordas de células malignas separadas por faixas lamelares de tecido conjuntivo denso, hipocelular e colágeno.
Hiperplasia nodular focal (HNF)	<ul style="list-style-type: none"> • Um terço dos pacientes pode ter desconforto abdominal ou massa palpável no fígado. • Não há história de doença hepática crônica em pacientes com HNF. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os testes de função hepática e a alfafetoproteína estão dentro do intervalo normal nesses pacientes. • A presença da cicatriz central na ultrassonografia, TC, RNM ou varredura do abdome com coloide de enxofre de tecnécio é bastante diagnóstica. • Não há a necessidade de diagnóstico tecidual para confirmar a HNF.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença hepática metastática	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem ter sinais e sintomas de câncer primário, mas em muitos casos são diagnosticados no momento da metástase para o fígado. O fígado pode ser o local da metástase de praticamente qualquer neoplasia maligna primária, mas os locais primários mais comuns são cólon, estômago, pâncreas, mama, pulmão, tumores neuroendócrinos e olho. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC com contraste do abdome é muito sensível (80% a 90%) e específica (99%) na diferenciação de câncer de fígado metastático do CHC. A ressonância magnética com gadolínio, a tomografia por emissão de pósitrons e a arteriografia por TC do abdome são muito úteis no diagnóstico de doença metastática hepática, mas não são necessárias.
Cisto hepático	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente os cistos são achados incidentais; eles não causam qualquer sintoma até que se tornem aumentados (>5-6 cm). Não há associação com doenças hepáticas crônicas ou hepatite viral que cause cistos hepáticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Na ultrassonografia ou TC do abdome, os cistos simples aparecem como cistos de parede fina. Os cistos hidáticos geralmente têm cistos-filhos. Os pacientes com doença hepática policística têm múltiplos cistos. Diferente do CHC, o cistadenoma ou cistadenocarcinoma geralmente não tem qualquer calcificação, e esses cistos geralmente têm septações internas.
Hemangioendotelioma epitelióide	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas são inespecíficos, incluindo a perda de peso ou desconforto no quadrante superior direito. Não há associação à doença hepática crônica. 	<ul style="list-style-type: none"> Os testes da função hepática são normais, a menos que o paciente tenha doença avançada. A ultrassonografia Doppler ou a TC do abdome mostra lesão vascular. A histologia é diagnóstica e geralmente positiva para o fator dos marcadores endoteliais VIIIIR:Ag (FvW), CD34 e CD31.
Abscesso hepático	<ul style="list-style-type: none"> Associado à febre e dor à palpação no quadrante superior direito, que tem início agudo. Não há associação à doença hepática crônica. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis hidroaéreos podem ser observados nos estudos de imagens. Os pacientes, em geral, apresentam alfa-fetoproteína normal. As culturas são diagnósticas, mas podem estar normais.

Critérios de diagnóstico

Estadiamento da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)[45]

As diretrizes de prática da American Association for the Study of Liver Diseases e da European Association for the Study of the Liver sobre CHC endossam o sistema de estadiamento da BCLC, que leva em consideração a carga tumoral e o status funcional do fígado, bem como o bem-estar físico geral ao atribuir um estágio do câncer. O sistema de estadiamento da BCLC também correlaciona cada um de seus estádios com as modalidades de tratamento e estima a expectativa de vida com base nos estudos prévios.[40]

O sistema de estadiamento BCLC incorpora avaliações do seguinte: teste da capacidade funcional, tumor único ou multifocal, invasão vascular, hipertensão portal, reserva funcional hepática (bilirrubina) e classificação de Child-Pugh.

Este sistema é usado para determinar o estágio, tratamento e prognóstico da doença:[40]

- 0 - Estádio muito inicial:
 - Child-Pugh A, capacidade funcional 0, lesão única <2 cm, pressão portal e bilirrubina normais
 - Child-Pugh A, capacidade funcional 0, lesão única <2 cm, pressão portal e bilirrubina elevadas
- A - Estádio inicial:
 - Child-Pugh A-B, capacidade funcional 0, lesões únicas <3 cm, pressão portal/bilirrubina normais
 - Child-Pugh A-B, capacidade funcional 0, lesões únicas <3 cm, pressão portal/bilirrubina elevadas
 - Child-Pugh A-B, capacidade funcional 0, 3 ou menos lesões (cada <3 cm), pressão portal/bilirrubina elevadas, sem comorbidade
 - Child-Pugh A-B, capacidade funcional 0 a 2, 3 ou menos lesões (cada <3 cm), pressão portal/bilirrubina elevadas e comorbidade
- B - Estádio intermédio: Child-Pugh A-B, capacidade funcional 0 a 2, lesões multinodulares grandes
- C - Estádio avançado: Child-Pugh A-B, ou capacidade funcional 1 a 2, ou invasão portal ou disseminação extra-hepática
- D - Estádio terminal: Child-Pugh C ou capacidade funcional 3 a 4.

Escore do programa italiano de câncer do fígado (CLIP, Cancer of the liver Italian programme)[46]

O escore CLIP é calculado atribuindo um escore de 0, 1 ou 2 para cada uma das 4 características:

- Estádio de Child-Pugh (A, B ou C)
- Morfologia do tumor
- Extensão e presença de trombose da veia porta
- Alfafetoproteína sérica

O escore CLIP cumulativo varia de 0 a 6.

Quanto mais alto o escore, pior o prognóstico. Portanto, é útil para a estratégia do tratamento do CHC avançado.

Esse escore é inadequado para o CHC de estágio inicial. Além disso, não há uma diferença significativa no prognóstico entre as pontuações 4, 5 e 6 do CLIP.

O escore CLIP não é clinicamente aplicável e não é usado nos EUA.

Critérios diagnósticos da diretriz de prática da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)[40]

As recomendações de diagnóstico a seguir são da diretriz de prática da AASLD sobre CHC:

- Nódulos >1 cm encontrados no rastreamento com ultrassonografia de um fígado cirrótico devem ser investigados mais profundamente com tomografia computadorizada (TC) com multidetectores de 4 fases ou ressonância nuclear magnética (RNM) dinâmica realçada com contraste. Se o aspecto desses nódulos for típico de CHC (ou seja, hipervascular na fase arterial com washout na fase venosa portal ou tardia), a lesão deverá ser tratada como um CHC.
- Se os achados não forem característicos ou o perfil vascular não for típico, outras opções de diagnóstico incluem:
 - um segundo estudo realçado com contraste
 - exame de imagem de acompanhamento
 - biópsia da lesão
- As biópsias de lesões pequenas devem ser avaliadas por patologistas especialistas. Tecidos que não sejam claramente um CHC devem ser corados com todos os marcadores disponíveis, incluindo CD34, CK7, glipicano 3, HSP-70 e glutamina sintetase para melhorar a exatidão diagnóstica.
- Se a biópsia for negativa para pacientes com CHC, a lesão deverá ser acompanhada por exame de imagem em intervalos de 3 a 6 meses até que o nódulo desapareça, aumente ou mostre características diagnósticas de CHC. Se a lesão aumentar, mas permanecer atípica para CHC, recomenda-se repetir a biópsia.
- Os nódulos encontrados na vigilância por ultrassonografia que tenham <1 cm devem ser monitorados com ultrassonografia em intervalos de 3 a 6 meses. Se não houver crescimento em um período de até 2 anos, pode-se reverter para o monitoramento de rotina.

Critérios de Milão[47]

O transplante de fígado é uma opção de padrão de cuidados para pacientes com CHC com carga tumoral limitada. Na realidade, ele pode ser a única opção de tratamento em pacientes cirróticos com função hepática desfavorável que os impossibilite de outras formas de terapia para o CHC. Os critérios mais bem validados e comumente aceitos são os critérios de Milão, que definem o CHC de estágio limitado como uma lesão solitária de até 5 cm ou até 3 lesões, cada uma com 3 cm ou menos, sem invasão vascular nem disseminação extra-hepática.

Critérios expandidos da Universidade da Califórnia em São Francisco[48] [49]

Os critérios expandidos da University of California San Francisco foram desenvolvidos para selecionar pacientes com CHC para transplante hepático. Os critérios usam cortes de uma única lesão com até 6.5 cm de diâmetro, ou 2 ou 3 lesões com até 4.5 cm cada, com diâmetro total do tumor de até 8 cm.

Critérios diagnósticos para o CHC da United Network of Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network (UNOS/OPTN) para a listagem de transplante

A UNOS/OPTN tem seus próprios critérios diagnósticos e sistema de classificação para CHC que foram desenvolvidos para a condução da alocação do ponto de exceção automática no modelo para doença em estágio terminal (MELD) em pacientes com CHC.

[VIDEO: Escore MELDNa (para fins de listagem de transplantes de fígado, não é adequado para pacientes com menos de 12 anos de idade) (unidades SI)]

Além do realce arterial e do washout na fase venosa portal/tardia com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) dinâmica realçada com contraste, a presença de uma pseudocápsula ou o crescimento do nódulo do fígado também está incluído nos critérios diagnósticos. Neste sistema, as lesões da classe 5 da OPTN são consideradas como CHC e as lesões da classe 5A ou 5B dentro dos critérios de Milão se qualificam para pontos de exceção automática MELD:

- Classe 5A (deve atender a todos os critérios): nódulo único ≥ 1 cm e < 2 cm medido em imagens na fase venosa portal ou arterial tardia; aumento da captação de contraste na fase arterial hepática tardia; washout durante as fases tardias da captação de contraste e realce periférico da borda na fase tardia (cápsula ou pseudocápsula) ou uma biópsia.
- Classe 5A-g (deve atender a todos os critérios): nódulo único ≥ 1 cm e < 2 cm medido em imagens na fase venosa portal ou arterial tardia; aumento da captação de contraste na fase arterial hepática tardia; crescimento de 50% ou mais documentado na TC serial ou nas imagens de RNM obtidas com 6 meses de diferença.
- Classe 5B (deve atender a todos os critérios): nódulo único ≥ 2 cm e ≤ 5 cm medido em imagens na fase venosa portal ou arterial tardia; aumento da captação de contraste na fase arterial hepática tardia; washout durante as fases tardias da captação de contraste ou realce periférico da borda (cápsula ou pseudocápsula); crescimento de 50% ou mais documentado na TC serial ou nas imagens de RNM obtidas com 6 meses de diferença (classe 5B-g da OPTN).
- Classe 5T: tratamento regional prévio para CHC; descreve qualquer lesão residual ou defeito de perfusão no local da lesão prévia de classe 5 da UNOS.
- Classe 5X: as lesões atendem aos critérios de imagem para CHC, mas com nódulo único > 5 cm ou vários nódulos > 3 cm (não elegíveis para pontos de exceção automática).

Escore do modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD)[50]

Esse escore numérico, que usa valores laboratoriais da creatinina sérica, bilirrubina total e razão normalizada internacional (INR), é baseado em critérios objetivos para avaliar o risco de morte de um paciente enquanto aguarda um transplante de fígado.

O escore MELD é um forte preditor da mortalidade perioperatória e da sobrevida em longo prazo em pacientes com cirrose submetidos à ressecção hepática para CHC.[51]

O escore MELD varia de 6 a 40, de acordo com a gravidade da doença. Um número alto indica um prognóstico desfavorável.

O escore calculado de MELD não é útil para registrar pacientes com CHC para o transplante de fígado, uma vez que muitos pacientes com CHC têm disfunção hepática mínima, porém uma mortalidade muito alta em curto prazo devido ao CHC, não devido à disfunção ou à insuficiência hepática. Portanto, o escore

calculado de MELD não é aplicável a esses pacientes com CHC. A UNOS criou uma política para registrar pacientes com CHC com base no escore atribuído de MELD, e não no escore calculado de MELD, na qual são usados o tamanho e a extensão do tumor. Essa política é revisada regularmente e a última revisão foi em outubro de 2015. Nessa revisão mais recente, os pacientes com hepatoma de classe 5A/5B da OPTN dentro dos critérios de Milão "devem ser registrados em seus escores calculados de MELD ou doença em estágio terminal pediátrica (PELD) para os primeiros 3 meses (aplicação inicial) e pela extensão dos primeiros 3 meses, desde que o candidato continue a atender aos critérios da política. Aos 6 meses (segunda extensão), os candidatos ao MELD receberão uma pontuação de 28, e os candidatos ao PELD receberão uma pontuação de 34." Pontos adicionais são adicionados em extensões subsequentes até um limite máximo de 34 pontos. Isso está em contraste com a alocação automática de exceções MELD anterior, na qual um paciente recebe uma pontuação MELD de 22, independentemente do escore MELD calculado no momento da aplicação inicial. Pontuação LD de 22, independentemente do escore MELD calculado no momento da aplicação inicial

[VIDEO: Escore MELDNa (para fins de listagem de transplantes de fígado, não é adequado para pacientes com menos de 12 anos de idade) (unidades SI)]

[50]

Abordagem passo a passo do tratamento

Ressecção hepática, transplante de fígado e ablação por radiofrequência (ARF) são considerados opções de tratamento curativo para o CHC. A ressecção hepática é a opção de escolha em pacientes com CHC solitário sem invasão vascular e funções normais da síntese hepática sem evidência de hipertensão portal. Essa opção é possível em apenas 5% a 10% dos pacientes. A ressecção hepática é também a melhor opção para pacientes com CHC induzido pela hepatite B sem cirrose. Para CHC pequeno <3 cm de tamanho, a ARF compete com a cirurgia como o tratamento de primeira escolha. Uma metanálise mostrou sobrevida global semelhante em 1 e 3 anos e sobrevida livre de recorrência entre ARF e ressecção do CHC de estágio inicial. No entanto, a sobrevida global em 5 anos e a sobrevida livre de recorrência foram melhores entre pacientes submetidos à ressecção. A taxa de complicações foi menor e a permanência hospitalar foi mais curta para pacientes tratados com ARF.[56]

[Fig-1]

Pacientes que não são candidatos para ressecção ou outros tratamentos devido à função hepática desfavorável devem ser avaliados quanto à elegibilidade para transplante de fígado com base nos critérios de Milão ou critérios expandidos, como os critérios da Universidade da Califórnia em San Francisco.[47] [49] A quimioembolização transarterial (TACE) e/ou a ARF podem ser usadas como terapia-ponte enquanto os pacientes aguardam o transplante, principalmente se o tempo de espera for superior a 6 meses.[57]

Em geral, a TACE é o tratamento de primeira escolha para pacientes com CHC multinodular sem invasão vascular nem disseminação extra-hepática e função hepática relativamente bem preservada: isto é, estágio B da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Dados sugerem que a embolização branda é tão efetiva quanto a quimioembolização.[58]

A radioterapia convencional não é uma boa opção terapêutica para CHC porque o fígado não pode lidar com doses altas de radiação. No entanto, a radioterapia interna seletiva com microesferas com ítrio-90 (SIRT-Y90; meia-vida de 2.67 dias; penetração tecidual: média de 2.5 mm, máx. de 11 mm) permite a administração de radiação de alta dose nas células tumorais enquanto minimiza o dano colateral ao tecido hepático circundante. Poucas séries maiores relataram sobrevida global mediana de até 18.4 meses em paciente com cirrose Child-Pugh A e CHC de estágio intermediário. Mesmo no CHC com invasão da veia porta, pode-se esperar uma sobrevida global mediana de até 10.4 meses. No entanto, um ensaio clínico controlado e randomizado de fase III multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança do SIRT-Y90 em comparação com o sorafenibe em pacientes Child Bugh A5 a B7 com CHC localmente avançado inoperável não mostrou diferença significativa na sobrevida global entre os dois tratamentos. A análise de segurança encontrou significativamente menos eventos adversos e melhores medidas de qualidade de vida no grupo SIRT-Y90.[59] Outro estudo multicêntrico na Ásia relatou resultados semelhantes.[60]

Para casos de CHC de estágio avançado como aqueles com invasão vascular ou doença extra-hepática, sorafenibe tem sido o único agente direcionado de primeira linha nos últimos 10 anos que demonstrou melhorar a sobrevida global com perfil de toxicidade aceitável.[61] [62] [63] [64] [65] No entanto, lenvatinibe, outro inibidor oral da multiquinase, mostrou ser igualmente eficaz em comparação com sorafenibe em um ensaio clínico de fase III randomizado, multicêntrico e de primeira linha com um desenho de estudo de não inferioridade para pacientes com CHC irressecável.[66] A sobrevida global média para o grupo lenvatinibe foi de 13.6 meses e 12.3 meses para o grupo sorafenibe. No geral, as taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos, mas notavelmente, mais sujeitos tratados com lenvatinibe apresentaram hipertensão (total de 42%; 23% de grau de ≥ 3) em comparação com aqueles no braço de sorafenibe.[66] Para pacientes com CHC que evoluem com sorafenibe, o regorafenibe e o nivolumabe demonstraram

proporcionar benefício de sobrevida e agora são aprovados como terapias de segunda linha para esse grupo de pacientes tratados com sorafenibe.[67] [68] O regorafenibe não é recomendado para uso neste grupo de pacientes no Reino Unido.[69] Nenhuma terapia sistêmica demonstrou ser eficaz como terapia adjuvante no CHC após ressecção ou ablação.

Os casos de CHC em estágio terminal são aqueles com cirrose Child-Pugh C ou capacidade funcional desfavorável (Eastern Cooperative Oncology Group >2) e não são candidatos para transplante de fígado. Não há tratamento para o hepatoma em estágio terminal; esses pacientes geralmente são encaminhados para cuidados de hospice.

Estádio 0-A da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (doença muito inicial 0 ou inicial A): possível candidato cirúrgico (boa função hepática)

A ressecção cirúrgica é o tratamento curativo ideal para o CHC em fígados não cirróticos. Ela também pode ser considerada em pacientes com cirrose que tenham uma boa capacidade funcional hepática, contanto que não tenham comorbidades significativas. Apenas os pacientes com doença no estágio 0 muito inicial ou estágio A inicial (lesão única, bilirrubina normal e sem hipertensão portal) da BCLC são candidatos ideais para a ressecção.[40] [70] Os critérios para a ressecção com base no estadiamento da BCLC incluem:[70]

- Um CHC solitário confinado ao fígado
- Nenhuma evidência radiográfica de invasão das vasculaturas hepáticas
- Nenhuma evidência radiográfica de qualquer metástase contígua ou distante
- Função hepática bem preservada sem hipertensão portal.

É importante mostrar uma reserva hepática suficiente antes de considerar a ressecção do CHC, porque existe um risco de insuficiência hepática potencial após a ressecção em fígados cirróticos. A taxa de sobrevida em 5 anos é de até 90% em pacientes cuidadosamente selecionados.[71] Apenas 5% a 10% dos pacientes nos países ocidentais são candidatos para a ressecção no primeiro diagnóstico. A hemorragia pós-operatória e a insuficiência hepática são as complicações mais comuns após a ressecção. Essas complicações são mais comuns em pacientes cirróticos com reserva funcional deficiente. Metanálises mostraram que a hepatectomia laparoscópica é segura e praticável em pacientes selecionados de CHC; os pacientes que a fizeram têm menos necessidade de transfusão de sangue, permanências mais curtas no hospital e menos complicações pós-operatórias.[72] [73]

Estádio 0-A da BCLC (doença muito inicial 0 ou inicial A): não candidato à ressecção hepática

O tratamento máximo para o CHC em pacientes cirróticos é o transplante de fígado, que cura o câncer e o fígado cirrótico subjacente, propenso ao câncer. O transplante de fígado é uma opção para os pacientes que têm um alto score no modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD), com critérios de Milão aceitáveis.

Os pacientes são selecionados para o transplante de fígado de acordo com os critérios de Milão (adotados pela United Network for Organ Sharing; UNOS): uma única lesão de no máximo 5 cm ou 3 lesões em que nenhuma tenha mais de 3 cm, sem evidência de invasão vascular macroscópica, sem metástase para linfonodos regionais ou extra-hepática distante e com boa capacidade funcional.[40] [47]

Muitos pacientes elegíveis para o transplante de fígado inicialmente podem se tornar inelegíveis devido a uma deterioração no quadro clínico, como consequência do período prolongado de espera

na lista de espera de doador cadáver. Portanto, o transplante de fígado de doador vivo é uma opção alternativa crescente para tais pacientes. O transplante de fígado de doador vivo pode ser realizado com complicações e sobrevida comparáveis, para evitar a prolongada espera pelo transplante.[74]

Os pacientes que aguardam o transplante hepático ortotópico podem ser considerados para tratamento de ponte com TACE e/ou ARF, uma vez que a terapia combinada demonstrou produzir melhor resposta local se o tumor for <5 cm.[57] Terapias percutâneas de ablação (ARF ou injeção percutânea de etanol) são opções razoáveis para pacientes que não são candidatos à ressecção de tumores devido à má função hepática e comorbidades, mas têm o estágio inicial BCG 0-A de CHC.[40] [75]

• TACE

- Causa obstrução arterial do tumor usando a gelatina através da angiografia para induzir a necrose isquêmica do tumor. A base racional deste tratamento é a redução do crescimento do tumor bloqueando o suprimento de sangue da artéria hepática.
- Tipicamente usada no CHC em estágio B da classificação BCLC, mas também pode ser usada como terapia-ponte nos pacientes que aguardam o transplante de fígado. É uma terapia não curativa para o CHC, mas pode aumentar a sobrevida.
- Para tumores <2 cm e entre 2 e 3 cm, TACE e ARF podem ser usadas. No entanto, para tumores >3 cm, a ARF é menos efetiva e a TACE é preferível.[40]

[Fig-3]

[Fig-5]

ARF

- O princípio básico é a destruição do tumor pela modificação da temperatura do tumor através da aplicação de calor. Apresenta menos efeitos adversos que a cirurgia, mas a terapia de ablação local precisa ser administrada em injeções repetidas e pode não conseguir produzir necrose completa em tumores maiores.
- A ARF é restrita aos pacientes com tumores limitados ao fígado, com os melhores desfechos em pacientes com 3 ou menos tumores CHC de <3 cm cada. Ela é superior à injeção percutânea de etanol (IPE) para lesões >2 cm.[75] [76] [77]
- A ARF não será usada se a lesão estiver no domo do fígado ou ao lado de um vaso importante ou de outro órgão como a vesícula biliar, pelo risco de lesão induzida pela ARF nestas estruturas. Nesses pacientes, IPE ou TACE pode ser usada para tratar o CHC.

IPE

- Uma opção razoável para pacientes que não são candidatos à ressecção do tumor devido à função hepática desfavorável e comorbidade, mas têm um CHC em estágio inicial 0-A da BCLC.[40] [75] Esses pacientes podem cumprir os critérios de Milão para o transplante de fígado; no entanto, devido à comorbidade, eles geralmente não são elegíveis para o transplante.
- O princípio básico da IPE é a destruição do tumor por substâncias químicas.
- A IPE é tão efetiva quanto a cirurgia, com uma taxa de resposta de até 70% a 100%.[78] [79] Ela é adequada para CHC menor de 2 cm, mas em tamanhos maiores de tumor, a IPE pode não causar necrose suficiente do tumor inteiro devido ao tamanho e volume grandes. A IPE pode causar uma necrose de 90% a 100% no CHC de 1 a 2 cm, mas a taxa

de necrose é de 70% no CHC de 2 a 3 cm e de 50% no CHC de 3 a 5 cm. Além disso, os pacientes precisam de injeções repetidas.[40]

- A ARF também é uma alternativa razoável para pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica devido à função hepática desfavorável e comorbidade, mas têm um CHC de estágio inicial 0-A da BCLC.[40] [75] Para tumores >2 cm, a ARF é superior à IPE para obter a necrose completa do tumor (98% versus 80%).[80] Porém, ela causa mais complicações como derrame pleural, sangramento e disseminação do tumor.

BCLC de estágio B: doença intermediária

A TACE é um tratamento não curativo geralmente usado para o CHC de estágio intermediário da BCLC sem envolvimento intravascular ou extra-hepático. Foi demonstrado que a TACE tem eficácia superior em pacientes com CHC irresssecável com bom status funcional e cirrose compensada, em comparação com pacientes que têm funções sintéticas desfavoráveis (Child-Pugh B ou C).[81] Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados do CHC irresssecável grande mostrou que a TACE melhora a sobrevida de 2 anos em pacientes com cirrose compensada e bom status funcional.[81] Trombose da veia porta, doença hepática descompensada e câncer hepático em estágio terminal são contraindicações para a TACE.

A injeção de agentes quimioterápicos localizados (cisplatina, doxorrubicina ou mitomicina C) por TACE significa que os níveis elevados de agentes quimioterápicos dentro do tumor podem ser alcançados enquanto se minimiza a toxicidade sistêmica concomitante. Uma microesfera farmacológica (DC Bead®) foi desenvolvida para melhorar a administração da droga no tumor e reduzir a disponibilidade sistêmica. Ainda é controverso se a TACE com microesfera farmacológica é melhor que a TACE convencional com base lipóide, mas dados parecem sugerir superioridade e perfil de segurança melhor da TACE com microesfera farmacológica nos pacientes mais avançados.[82]

A combinação da TACE com ablação percutânea, que inclui IPE ou ARF, também é usada em pacientes com CHC. Uma metanálise demonstrou que a TACE combinada com o tratamento de ablação percutânea melhorou a sobrevida global de 1, 2 e 3 anos em comparação com a monoterapia.[83]

BCLC de estágio C: doença avançada

Pacientes com invasão vascular, doença extra-hepática ou capacidade funcional 1 ou 2, mas com cirrose Child-Pugh A-B, são considerados como tendo doença no estágio C (avançada) da BCLC. O sorafenibe tem sido o único agente direcionado de primeira linha aprovado para tratar esse grupo de pacientes nos últimos 10 anos.[61] [62] [63] [64] [65] No entanto, lenvatinibe, outro inibidor oral da multiquinase, mostrou ser igualmente eficaz em comparação com sorafenibe em um ensaio clínico de fase III randomizado, multicêntrico e de primeira linha com um desenho de estudo de não inferioridade para pacientes com CHC irresssecável.[66] A sobrevida global média para o grupo lenvatinibe foi de 13.6 meses e 12.3 meses para o grupo sorafenibe. No geral, as taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos, mas notavelmente, mais sujeitos tratados com lenvatinibe apresentaram hipertensão (total de 42%; 23% de grau de ≥ 3) em comparação com aqueles no braço de sorafenibe.[66] Para pacientes que evoluem com sorafenibe, regorafenibe e o nivolumabe demonstraram proporcionar benefício de sobrevida e agora são aprovados como terapias de segunda linha para CHC nesse grupo de pacientes tratados com sorafenibe.[68] [67] O regorafenibe não é recomendado para uso neste grupo de pacientes no Reino Unido.[69]

Vários tratamentos sistêmicos, incluindo doxorrubicina, alfa-interferona, antiandrogênio, inibidores da mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos; por exemplo, everolimo) e inibidores de tirosina quinase (por exemplo, erlotinibe) foram avaliados nos ensaios clínicos. Infelizmente, a maioria dos esquemas tem toxicidade significativa sem mostrar qualquer benefício clínico ou sobrevida apreciável nos pacientes com CHC irresssecável ou avançado. [84] [85] [86] [87]

BCLC de estágio D: doença em estágio terminal

Os pacientes em estágio D da BCLC com função hepática desfavorável, mas carga tumoral limitada dentro dos critérios de Milão, podem ser candidatos para o transplante de fígado. Caso contrário, não há tratamento específico para o CHC em estágio terminal, e esses pacientes geralmente são encaminhados para cuidados de hospice. A(s) metástase(s) à distância para os pulmões pode(m) causar dispneia e as metástases ósseas podem causar dor óssea e hipercalemia. Em ambos os casos, o prognóstico é muito desfavorável e os cuidados paliativos são recomendados.

Recorrência

A recorrência do tumor pode ser causada pela falta de resposta completa ao tratamento, disseminação intra-hepática do CHC originalmente tratado ou pela oncogênese de novo resultante da doença hepática subjacente. Os preditores mais importantes da disseminação intra-hepática são a invasão vascular e as lesões em satélite, que podem ser encontradas na patologia após a ressecção do tumor. O tratamento da recorrência segue princípios e recomendações das diretrizes semelhantes aos da doença primária. A resposta e a tolerabilidade do tratamento prévio também devem ser levadas em consideração.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
Estádio 0-A da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (doença muito inicial 0 ou inicial A): possível candidato cirúrgico (boa função hepática)		
	1a	considerar ressecção
Estádio 0-A da BCLC (doença muito inicial 0 ou inicial A): não candidato à ressecção hepática		
■ função hepática desfavorável sem comorbidade	1a	transplante de fígado
	adjunto	terapia-ponte com quimioembolização transarterial (TACE) e ablação por radiofrequência (ARF)
■ função hepática desfavorável com	1a	TACE ou ARF

Agudo		(resumo)
■	comorbidade: lesões <2 cm	2a injeção percutânea de etanol (IPE)
	função hepática desfavorável com comorbidade: lesões de 2 a 3 cm	1a TACE ou ARF
BCLC de estágio B: doença intermediária		
	1a	TACE
	adjunto	ablação percutânea
BCLC de estágio C: doença avançada		
	1a	sorafenibe ou lenvatinibe
	2a	regorafenibe ou nivolumabe
BCLC de estágio D: doença em estágio terminal		
	1a	cuidados de hospice (± transplante de fígado em candidatos selecionados)
Em curso		(resumo)
recidiva		
	1a	reavaliação para terapia apropriada

Opções de tratamento

Agudo

Estádio 0-A da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (doença muito inicial 0 ou inicial A): possível candidato cirúrgico (boa função hepática)

1a

considerar ressecção

» Para estágio 0-A: Child-Pugh será entre A e B

[VIDEO: Classificação de Child-Pugh para gravidade da doença hepática (unidades SI)]

e a capacidade funcional entre 0 e 2.

» Pacientes com CHC em estágio muito inicial e inicial (lesão única) e com a função hepática preservada são adequados para a ressecção cirúrgica anatômica, contanto que não tenham comorbidades.[70] Os fatores prognósticos importantes relacionados ao tumor são o tamanho do tumor, o status da margem cirúrgica, a presença de invasão vascular, a ausência de uma cápsula do tumor e o baixo grau de diferenciação histológica. A ressecção do fígado para tumores pequenos produz resultados superiores, como sobrevida global em 1 ano, 3 anos e 5 anos e taxas de sobrevida livre de recorrência do tumor melhores do que da ablação por radiofrequência (ARF).[88]

» Os pacientes são tipicamente não cirróticos, mas os pacientes com CHC de estágio A da BCLC e cirrose com função hepática bem preservada também são adequados.[89]

» A hemorragia pós-operatória e a insuficiência hepática são as complicações mais comuns após a ressecção. Essas complicações são mais comuns em pacientes cirróticos com reserva funcional deficiente. Metanálises mostraram que a hepatectomia laparoscópica é segura e praticável em pacientes selecionados de CHC; os pacientes que a fizeram têm menos necessidade de transfusão de sangue, permanências mais curtas no hospital e menos complicações pós-operatórias.[72] [73]

» O tratamento de pacientes com comorbidades deve ser decidido com base em cada caso e depende da gravidade da comorbidade e do estado funcional do paciente.

Agudo

Estádio 0-A da BCLC (doença muito inicial 0 ou inicial A): não candidato à ressecção hepática

- **função hepática desfavorável sem comorbidade**

1a **transplante de fígado**

» Para estágio 0-A ou estágio D selecionado: Child-Pugh A-B

[VIDEO: Classificação de Child-Pugh para gravidade da doença hepática (unidades SI)]

e capacidade funcional entre 0-2.

» Inclui pacientes com cirrose hepática que atendem aos critérios de Milão (lesão única de até 5 cm ou até 3 lesões separadas, nenhuma maior que 3 cm, sem evidência de invasão vascular macroscópica e metástases à distância ou nodais regionais).

» Após o diagnóstico de CHC, a extensão do tumor e o status funcional do fígado devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento.

» O transplante de fígado é a próxima opção para os pacientes que têm um alto escore no modelo para doença hepática terminal (Model End-Stage Liver Disease, MELD)

[VIDEO: Escore MELDNa (para fins de listagem de transplantes de fígado, não é adequado para pacientes com menos de 12 anos de idade) (unidades SI)]

com critérios de Milão aceitáveis.

» Muitos pacientes elegíveis para o transplante de fígado inicialmente podem se tornar inelegíveis devido a uma condição clínica deteriorante, como consequência do período prolongado de espera. Portanto, o transplante de fígado de doador vivo é uma opção alternativa crescente para tais pacientes. O transplante de fígado de doador vivo pode ser realizado com complicações e sobrevida comparáveis, para evitar a prolongada espera pelo transplante.^[74]

adjunto **terapia-ponte com quimioembolização transarterial (TACE) e ablação por radiofrequência (ARF)**

Agudo

- **função hepática desfavorável com comorbidade: lesões <2 cm**

» A TACE e/ou a ARF podem ser usadas como terapia-ponte para pacientes com cirrose Child-Pugh A ou B selecionados enquanto aguardam o transplante de fígado.[57]

» A TACE é usada para o CHC com lesões únicas ou múltiplas lesões de CHC no fígado. Para tumores entre 2 e 3 cm, TACE e ARF podem ser usadas.[40] Entretanto, a ARF não será usada se a lesão estiver no domo do fígado ou ao lado de um vaso importante ou de outro órgão como a vesícula biliar, pelo risco de lesão induzida pela ARF nestas estruturas. Nesses pacientes, a TACE é usada isoladamente, mesmo no CHC pequeno.

1a TACE ou ARF

» Para estágio 0-A: Child-Pugh A-B

[VIDEO: Classificação de Child-Pugh para gravidade da doença hepática (unidades SI)]

e a capacidade funcional entre 0 e 2.

» Esses pacientes podem atender aos critérios de Milão (lesão única ≤ 5 cm ou ≤ 3 lesões separadas, nenhuma > 3 cm, sem evidência de invasão vascular macroscópica e metástases à distância ou nodais regionais) para o transplante de fígado; no entanto, devido à comorbidade, eles geralmente não são elegíveis para transplante.

» A ARF não será usada se a lesão estiver no domo do fígado ou ao lado de um vaso importante ou de outro órgão como a vesícula biliar, pelo risco de lesão induzida pela ARF nestas estruturas. Nesses pacientes, a injeção percutânea de etanol (IPE) ou TACE pode ser usada para tratar o CHC.

» A ARF destrói o tumor, modificando a sua temperatura através da aplicação de calor.

2a injeção percutânea de etanol (IPE)

» A PEI é uma alternativa razoável para pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica devido à função hepática desfavorável e comorbidade, mas têm um CHC de estágio inicial 0-A da BCLC.[40] [75]

» O princípio básico da ablação percutânea é a destruição do tumor por substâncias químicas ou IPE. Ela tem menos efeitos adversos que a cirurgia, mas a terapia de ablação local precisa ser administrada em injeções repetidas e pode

Agudo

- **função hepática desfavorável com comorbidade: lesões de 2 a 3 cm**

1a

não ser capaz de produzir a necrose completa em tumores maiores.

» A IPE é tão efetiva quanto a cirurgia, com uma taxa de resposta de até 70% a 100%.^[78] ^[79]

» A PEI é adequada para CHC <2 cm, mas em tamanhos maiores de tumor, a IPE pode não causar necrose suficiente do tumor inteiro devido ao tamanho e volume grandes. A IPE pode causar uma necrose de 90% a 100% no CHC de 1 a 2 cm, mas a taxa de necrose é de 70% no CHC de 2 a 3 cm e de 50% no CHC de 3 a 5 cm. Além disso, os pacientes precisam de injeções repetidas.^[40]

TACE ou ARF

» Para estágio 0-A: Child-Pugh A-B,

[VIDEO: Classificação de Child-Pugh para gravidade da doença hepática (unidades SI)]

capacidade funcional 0-2, e até 3 lesões (cada <3 cm).

» Esses pacientes podem atender aos critérios de Milão (lesão única ≤5 cm ou ≤3 lesões separadas, nenhuma >3 cm, sem evidência de invasão vascular macroscópica e metástases à distância ou nodais regionais) para o transplante de fígado; no entanto, devido à comorbidade, eles geralmente não são elegíveis para transplante.

» Para tumores entre 2 e 3 cm, TACE e ARF podem ser usadas.^[40] Entretanto, a ARF não será usada se a lesão estiver no domo do fígado ou ao lado de um vaso importante ou de outro órgão como a vesícula biliar, pelo risco de lesão induzida pela ARF nestas estruturas. Nesses pacientes, a TACE é usada isoladamente, mesmo no CHC pequeno.

» A ARF destrói o tumor, modificando a sua temperatura através da aplicação de calor.

» Apresenta menos efeitos adversos que a cirurgia, mas a terapia de ablação local precisa ser administrada em injeções repetidas e pode não conseguir produzir necrose completa em tumores maiores.

» Para tumores >2 cm, a ARF é superior à IPE para obter a necrose completa do tumor (98% versus 80%).^[80] Porém, ela causa mais complicações como derrame pleural, sangramento e disseminação do tumor.

Agudo

BCLC de estágio B: doença intermediária

1a TACE

» Para estágio B: Child-Pugh A-B,

[VIDEO: Classificação de Child-Pugh para gravidade da doença hepática (unidades SI)]

capacidade funcional 0-2, e o paciente terá grandes lesões multinodulares.

» A TACE é um tratamento não curativo usado para o CHC de estágio intermediário da BCLC, com lesões únicas ou múltiplas lesões de CHC no fígado (sem envolvimento intravascular ou extra-hepático).

» Ficou comprovado que a TACE tem eficácia superior em pacientes com hepatoma irrissecável com bom status funcional e cirrose compensada.[81]

» A TACE é baseada no princípio de causar a obstrução arterial do tumor usando a gelatina através da angiografia para induzir a necrose isquêmica do tumor. A injeção de agentes quimioterápicos localizados (cisplatina, doxorubicina ou mitomicina C) por TACE significa que os níveis tumorais elevados de agentes quimioterápicos podem ser alcançados enquanto se minimiza a toxicidade sistêmica concomitante. Além disso, uma microesfera farmacológica (DC Bead®) foi desenvolvida para melhorar a administração da droga no tumor e reduzir a disponibilidade sistêmica.[90]

» Trombose da veia porta, doença hepática descompensada e câncer hepático em estágio terminal são contraindicações para a TACE.

adjunto ablação percutânea

» A combinação da TACE com a ablação percutânea, que inclui a injeção percutânea de etanol ou a ablação por radiofrequência, também é usada em pacientes com CHC. Uma metanálise demonstrou que a TACE combinada com o tratamento de ablação percutânea melhorou a sobrevida global de 1, 2 e 3 anos em comparação com a monoterapia.[83]

BCLC de estágio C: doença avançada

1a sorafenibe ou lenvatinibe

Opções primárias

Agudo

» **sorafenibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **lenvatinibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Para estágio C: Child-Pugh A-B,

[VIDEO: Classificação de Child-Pugh para gravidade da doença hepática (unidades SI)]

capacidade funcional 1-2, invasão portal, ou disseminação extra-hepática.

» Historicamente, o sorafenibe é o único agente direcionado aprovado para tratar CHC em estágio avançado.[61] [62] [63] [64] [65] No entanto; lenvatinibe, outro inibidor oral da multiquinase, mostrou ser igualmente eficaz em comparação com sorafenibe em um ensaio clínico de fase III randomizado, multicêntrico e de primeira linha com um desenho de estudo de não inferioridade para pacientes com CHC irresssecável.[66]A sobrevida global média para o grupo lenvatinibe foi de 13.6 meses, e 12.3 meses para o grupo sorafenibe. No geral, as taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos, mas, notavelmente, um número maior de indivíduos tratados com lenvatinibe apresentou hipertensão (total de 42%; 23% de grau de ≥ 3) em comparação com aqueles no grupo de sorafenibe.[66]

2a **regorafenibe ou nivolumabe**

Opções primárias

» **regorafenibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **nivolumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Para pacientes que evoluem com sorafenibe, regorafenibe e nivolumabe demonstraram proporcionar benefício de sobrevida e agora são aprovados como terapias de segunda linha para CHC.[68] [67] O regorafenibe não é recomendado para uso nesse grupo de pacientes no Reino Unido.[69]

BCLC de estágio D: doença em estágio terminal

Agudo

- 1a cuidados de hospice (± transplante de fígado em candidatos selecionados)**
- » Para estágio D: Child-Pugh C
- [VIDEO: Classificação de Child-Pugh para gravidade da doença hepática (unidades SI)]**
- ou capacidade funcional 3-4.
- » Alguns pacientes com cirrose Child-Pugh C e CHC dentro dos critérios de Milão podem ser candidatos para transplante de fígado.
- » Caso contrário, não há tratamento específico para CHC em estágio terminal. Esses pacientes são tipicamente encaminhados para os cuidados de hospice. A(s) metástase(s) à distância para os pulmões pode(m) causar dispneia e as metástases ósseas podem causar dor óssea e hipercalemia. Em ambos os casos, o prognóstico é muito desfavorável e os cuidados paliativos são recomendados.

Em curso

recidiva

- 1a reavaliação para terapia apropriada**
- » A recorrência do tumor pode ser causada pela resposta incompleta ao tratamento, disseminação do CHC original ou pela oncogênese de novo resultante da doença hepática subjacente. O tratamento da recorrência segue os mesmos princípios e diretrizes que os da doença primária. Além disso, a doença hepática subjacente deve ser tratada para reduzir o risco de oncogênese de novo.

Novidades

Crítérios para seleccionar pacientes para tratamento (incluindo transplante)

Talvez a questão emergente mais importante seja a expansão dos critérios para a seleção de pacientes para o tratamento, incluindo transplante de fígado. A classificação Hong Kong Liver Cancer (HKLC) foi desenvolvida em uma coorte de pacientes asiáticos com CHC predominantemente relacionado à hepatite B para estratificação do tratamento de pacientes com CHC.[91] Os autores mostraram que a classificação HKLC foi melhor que o sistema de estadiamento da Barcelona Clinic liver cancer (BCLC) ao fornecer classificação prognóstica e identificar pacientes adequados para um tratamento mais agressivo. No entanto, estudos conduzidos na Europa comparando esses 2 sistemas de estadiamento descobriram que a HKLC não é melhor que o BCLC para prever a sobrevida, mas permite a atribuição de terapia mais agressiva a uma proporção maior de pacientes.

Radiocirurgia estereotáxica com CyberKnife

Essa é uma ferramenta de tratamento nova e promissora para as lesões de CHC localizadas.[92] Sua disponibilidade é limitada a algumas clínicas médicas, e a eficácia em longo prazo para as lesões de CHC ainda deve ser determinada.

Terapia gênica

As abordagens de terapia gênica usam vetores para introduzir genes supressores de tumor nas células do tumor. Em seguida, isso permite a expressão de enzimas exógenas que tornam os tumores suscetíveis ao tratamento com agentes quimioterápicos.[93]

Radioterapia por feixe externo (EBRT)

Na EBRT, as doses tumoricidas (50 GY) de radioterapia são usadas para pacientes com CHC grande e irresssecável. Essa estratégia está sendo usada para fins paliativos, e o tratamento tem uma função mais importante no CHC com trombos de tumor na veia porta ou na veia cava inferior.[94] Novas técnicas, como radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), também estão expandindo o papel da radioterapia no tratamento do CHC. Embora a maior parte da literatura consista em estudos prospectivos e retrospectivos pequenos, ficou demonstrado que a SBRT proporciona alto controle da doença local no intervalo de 70%-90% em 1-2 anos. Uma revisão sistemática Cochrane constatou que a EBRT em combinação com a quimioembolização transarterial pode estar associada a uma taxa mais baixa de mortalidade e ao aumento das taxas de resposta global e completa, mas com maior toxicidade hepática. No entanto, todos os ensaios incluídos nessa análise foram realizados em um único país e considerados de qualidade baixa a muito baixa, com alto risco de viés. [95]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes com lesões <1 cm na ultrassonografia inicial do rastreamento são tipicamente monitorados com uma ultrassonografia adicional a cada 3-4 meses. Se após 1-2 anos a lesão não demonstrar crescimento, esses pacientes poderão reverter para o monitoramento de rotina (ultrassonografia a cada 6 meses).

Os pacientes com CHC tratado devem ser acompanhados com exames contrastados dinâmicos (tomografia computadorizada com multidetectores [TCMD] ou ressonância nuclear magnética [RNM]) a cada 3-4 meses pelos 2 primeiros anos. O intervalo dos exames de imagem pode ser aumentado após 2 anos em pacientes sem recorrência. Em pacientes com alfafetoproteína (AFP) sérica elevada no diagnóstico, o monitoramento em série a cada 3-4 meses após o tratamento pode permitir a detecção precoce da recorrência.

Para pacientes que recebem transplante de fígado para CHC, recomenda-se a vigilância a cada 6-12-meses com AFP sérica e TCMD com contraste dinâmico ou RNM.^[104] Em alguns pacientes de alto risco com invasão linfovascular ou carga tumoral fora dos critérios na patologia do explante, pode-se considerar a vigilância em intervalos de 3-4 meses.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a evitar bebidas alcoólicas e outras hepatotoxinas como anti-inflamatórios não esteroidais, altas doses de paracetamol (>2 gramas/dia) e alimentos que possam estar contaminados com aflatoxinas (milho, grãos de soja e amendoim mal armazenados) para minimizar qualquer irritante adicional ao fígado. Há recursos úteis para os pacientes submetidos a transplante de fígado, que explicam o escore de MELD e fornecem links para agências de apoio e folhetos com fatos dos procedimentos de transplante. [\[UNOS: patient education\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
obstrução biliar	variável	média
O CHC causa a icterícia obstrutiva pela invasão da árvore biliar, compressão do ducto intra-hepático ou, raramente, como resultado de hemobilia.		
caquexia	variável	média
Possível risco de vida. Qualquer paciente com fraqueza profunda ou sinais de falência de órgãos pode necessitar de hospitalização para conter a perda de peso e restaurar a função do órgão. A síndrome de realimentação deve ser monitorada cuidadosamente nesta situação.		
hipoglicemia não diabética	variável	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Raramente, a hipoglicemia relacionada ao CHC pode ocorrer devido à produção do fator de crescimento semelhante à insulina-2 (IGF-2). No CHC avançado, ela pode ocorrer devido às altas necessidades metabólicas do CHC.		
insuficiência hepática	variável	média
Decorrente da doença hepática crônica e cirrose. As manifestações incluem hemorragia por varizes (causa comum de morte), encefalopatia hepática, ascite, peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatorenal.		
diarreia aquosa	variável	baixa
<p>A diarreia aquosa crônica é uma complicação incomum do CHC.</p> <p>Ela é provavelmente decorrente da imunorreatividade da gastrina ou do polipeptídeo intestinal vasoativo.</p> <p>O manejo agressivo com fluidos e eletrólitos é necessário.</p>		
hipercalcemia	variável	baixa
Devido às metástase osteolíticas ou por causa da secreção das proteínas relacionadas ao paratormônio (PTH).		
sangramento intraperitoneal devido à ruptura do tumor	variável	baixa
<p>Esta é uma complicação com risco de vida, associada ao início súbito de dor abdominal intensa com distensão, com uma queda aguda nos hematócritos e hipotensão.</p> <p>É diagnosticado pela lavagem peritoneal e laparotomia.</p> <p>A tomografia computadorizada do abdome mostra uma massa hepática e o sangue intraperitoneal livre.</p> <p>Classe avançada de Child-Pugh, estágio avançado de Okuda[103] e localização periférica são os fatores de risco para a ruptura espontânea do CHC.[74]</p> <p>A angiografia urgente e a embolização do vaso com sangramento ou até mesmo a cirurgia são necessárias para o controle do sangramento. Embora o risco de disseminação peritoneal seja alto, a ressecção diferida pode ser considerada, se praticável.</p>		

Prognóstico

O CHC é um tumor muito agressivo. A evolução clínica e a sobrevida dependem do estágio e do status funcional geral do fígado.[96] A sobrevida de 5 anos para pacientes com CHC sintomático é apenas de 0% a 10%.[97] A sobrevida de 5 anos para pacientes que se submeteram a tratamentos curativos (transplante e ressecção) é significativamente melhor para pacientes cuidadosamente selecionados. O transplante de

fígado foi associado a uma sobrevida livre de doença de 75%, e um benefício de sobrevida de 5 anos de 30% a 70% foi descrito para a ressecção hepática.[47] [48] [98]

O transplante de fígado é o principal curso de tratamento dos pacientes com cirrose hepática (incluindo status funcional desfavorável do fígado) e os desfechos pós-transplante são muito bons, com excelente sobrevida em longo prazo.²[B]Evidence As taxas de sobrevida de 4 e 5 anos após o transplante de fígado são de 75% e 70%, respectivamente, com uma taxa de recorrência do tumor de <15%.[47] Outro estudo usando os critérios de Milão replicou dados semelhantes, com sobrevida de 75% em 5 anos.[100]

Os pacientes com doença hepática bem compensada e bom status funcional do fígado podem ser candidatos para a ressecção cirúrgica. As taxas de sobrevida são de 58% em 3 anos e 42% em 5 anos nos pacientes não cirróticos com ressecção cirúrgica.[51]

Pacientes com CHC em estágio intermediário tratados com quimioembolização transarterial (TACE) transcaterética têm sobrevida global mediana de 19-20 meses, e algumas séries chegaram a relatar sobrevida de até 45 meses em pacientes bem selecionados com boa resposta à TACE.[101] Há relatos de pacientes com CHC em estágio avançado com uma sobrevida global mediana de 10.7 meses.[102]

Estadiamento da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Em geral, o estadiamento da BCLC tem a melhor avaliação prognóstica da sobrevida em comparação com outros sistemas de estadiamento:[45]

- Pacientes no estágio A são diagnosticados com CHC inicial e esse grupo de pacientes se beneficia de terapias curativas como ressecção, transplante ou ablação percutânea com uma sobrevida relatada de 50% a 70% em 5 anos.
- O estágio B tem sobrevida de 50% em 3 anos, se não for tratado.
- O estágio C tem sobrevida de 50% em 6 meses.
- O estágio D tem sobrevida de 50% <3 meses.

Estadiamento do Programa italiano de câncer do fígado (CLIP, Cancer of the liver Italian programme)

- Escore CLIP de 0: sobrevida de 31 meses
- Escore CLIP de 1: sobrevida de 27 meses
- Escore CLIP de 2: sobrevida de 13 meses
- Escore CLIP de 3: sobrevida de 8 meses
- Escores CLIP de 4-6: sobrevida de 2 meses.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Liver disease: surveillance for hepatocellular carcinoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology; European Society of Digestive Oncology

Última publicação em:
2012

Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2003

América do Norte

Management of hepatocellular carcinoma

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2018

Diretrizes de tratamento

Europa

Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology; European Society of Digestive Oncology

Última publicação em:
2012

Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2003

América do Norte

Management of hepatocellular carcinoma

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2018

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: hepatobiliary cancers

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Asia

Management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update

Publicado por: Asian Pacific Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2017

Recursos online

1. [UNOS: patient education](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Sobrevida global melhorada: há evidências de alta qualidade fornecidas por um estudo controlado randomizado, realizado na China com 18,816 pacientes de 35 a 59 anos de idade que tinham marcadores de infecção atual ou prévia por hepatite B, de que o monitoramento com ultrassonografia e a medição dos níveis de alfafetoproteína (AFP) a cada 6 meses foram associadas a uma redução de 37% na mortalidade, em comparação com o grupo de pacientes sem monitoramento. Esse estudo relatou a adesão ao monitoramento abaixo do ideal (<60%).[44]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Índices de sobrevida: há evidências de qualidade moderada de que a taxa de sobrevida de 5 anos após o transplante de fígado ortotópico para o CHC melhorou de 25.3% (de 1987 até 1991) para 61.1% (de 1996 até 2001) em comparação com o grupo-controle, embora a sobrevida em pacientes com CHC seja mais baixa que a de pacientes que fizeram transplante para afecções hepáticas não malignas.[47] [99]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-80. [Resumo](#)
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 2;312(1):57-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):559-66. [Resumo](#)

Referências

1. World Health Organization/Globocan 2012 (IARC). Liver cancer: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1767-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 18;139(10):817-23. [Erratum in: *Ann Intern Med*. 2004;140:151.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):745-50. [Resumo](#)
5. Parikh P, Malhotra H, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19(suppl 2):ii27-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Ryder SD; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003;52(suppl 3):iii1-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, et al. Serum testosterone:estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients. *Cancer Res*. 2000 Sep 15;60(18):5106-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993 Jun 24;328(25):1797-801. [Texto completo](#) [Resumo](#)

9. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Nov-Dec;35(5 Suppl 2):S72-8. [Resumo](#)
10. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Feb;19(1):3-23. [Resumo](#)
11. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, et al. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):1009-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Edamoto Y, Hara A, Biernat W, et al. Alterations of RB1, p53 and Wnt pathways in hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B and alcoholic liver cirrhosis. *Int J Cancer*. 2003 Sep 1;106(3):334-41. [Resumo](#)
13. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002 Jul;123(1):134-40. [Resumo](#)
14. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):334-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*. 2014 May;63(5):844-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Jicai Z, Zongtao Y, Jun L, et al. Persistent infection of hepatitis B virus is involved in high rate of p16 methylation in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog*. 2006 Jul;45(7):530-6. [Resumo](#)
17. Zhu P, Tan D, Peng Z, et al. Polymorphism analyses of hepatitis B virus x gene in hepatocellular carcinoma patients from southern China. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2007 Apr;39(4):265-72. [Resumo](#)
18. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5):1206-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Hussain SP, Schwank J, Staib F, et al. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene*. 2007 Apr 2;26(15):2166-76. [Resumo](#)
20. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995 Sep;22(3):983-93. [Resumo](#)
21. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):636-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981 Nov 21;2(8256):1129-33. [Resumo](#)

23. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, et al. Role of hepatitis B virus precore/core promoter mutations and serum viral load on noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis.* 2006 Sep 1;194(5):594-9. [Resumo](#)
24. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18;347(3):168-74. [Resumo](#)
25. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006 Jan 4;295(1):65-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006 Oct;45(4):529-38. [Resumo](#)
27. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol.* 1998 Jan;28(1):27-33. [Resumo](#)
28. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S87-96. [Resumo](#)
29. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S27-34. [Resumo](#)
30. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jan-Feb;3(1):3-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. dos Santos Silva I, Malveiro F, Jones ME, et al. Mortality after radiological investigation with radioactive Thorotrast: a follow-up study of up to fifty years in Portugal. *Radiat Res.* 2003 Apr;159(4):521-34. [Resumo](#)
32. Asare GA, Mossanda KS, Kew MC, et al. Hepatocellular carcinoma caused by iron overload: a possible mechanism of direct hepatocarcinogenicity. *Toxicology.* 2006 Feb 15;219(1-3):41-52. [Resumo](#)
33. El-Zayadi AR. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol.* 2006 Oct 14;12(38):6098-101. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, et al. Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol.* 2006 Jul;36(7):445-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Perlmutter DH. Liver injury in alpha1-antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury. *J Clin Invest.* 2002 Dec;110(11):1579-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Suzuki A, Lymp J, Donlinger J, et al. Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Feb;5(2):259-64. [Resumo](#)
37. Fiel MI, Min A, Gerber MA, et al. Hepatocellular carcinoma in long-term oral contraceptive use. *Liver.* 1996 Dec;16(6):372-6. [Resumo](#)

38. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1089:228-36. [Resumo](#)
39. Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int*. 2008 Mar;2(1):17-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-80. [Resumo](#)
41. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 1;139(1):46-50. [Resumo](#)
42. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2003 Mar-Apr;23(2C):1747-53. [Resumo](#)
43. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):513-23. [Resumo](#)
44. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7):417-22. [Resumo](#)
45. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38. [Resumo](#)
46. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):840-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2587-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl*. 2004 Jan;10(1):36-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Teh SH, Christein J, Donohue J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: model of end-stage liver disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg*. 2005 Dec;9(9):1207-15. [Resumo](#)

52. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, et al; Italian Liver Cancer Group. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):734-44. [Resumo](#)
53. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001 Feb;48(2):251-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. National Institute of Health and Care Excellence. Quality Standard [QS152]: Quality statement 4: Surveillance for hepatocellular carcinoma. June 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
55. Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int*. 2008 Mar;2(1):17-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Wang Y, Luo Q, Deng S, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 Jan 3;9(1):e84484. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol*. 2006 Mar;16(3):661-9. [Resumo](#)
58. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 10;34(17):2046-53. [Resumo](#)
59. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1624-36. [Resumo](#)
60. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al.; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1913-21. [Resumo](#)
61. Scanga A, Kowdley K. Sorafenib: a glimmer of hope for unresectable hepatocellular carcinoma? *Hepatology*. 2009 Jan;49(1):332-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25-34. [Resumo](#)
63. Kane RC, Farrell AT, Madabushi R, et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):95-100. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. National Horizon Scanning Centre. Sorafenib (Nexavar) for hepatocellular carcinoma. April 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)

65. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA474]. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma. Sept 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
66. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-73. [Resumo](#)
67. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502. [Resumo](#)
68. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):56-66. [Resumo](#)
69. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA514]. Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
70. Margarit C, Escartin A, Castells L, et al. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005 Oct;11(10):1242-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):373-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Zhou YM, Shao WY, Zhao YF, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2011 Jul;56(7):1937-43. [Resumo](#)
73. Li N, Wu YR, Wu B, et al. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatol Res*. 2012 Jan;42(1):51-9. [Resumo](#)
74. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl*. 2006 Jun;12(6):920-7. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
75. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1201-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):122-30. [Resumo](#)
77. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010 Mar;52(3):380-8. [Resumo](#)

78. Hasegawa S, Yamasaki N, Hiwaki T, et al. Factors that predict intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in 81 patients initially treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer*. 1999 Nov 1;86(9):1682-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 May;160(5):1023-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 2000 Sep;232(3):381-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Llovet JM, Bruix J. Systemic review of randomized trials for unresected hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and locoregional therapy of HCC: TACE. *Liver Cancer*. 2015 Sep;4(3):165-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 2010 May;30(5):741-9. [Resumo](#)
84. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol*. 2004 Jul;5(7):409-18. [Resumo](#)
85. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, et al. Review article: overview of the medical treatment in unresectable hepatocellular carcinoma-an impossible meta-analysis? *Alimentary Pharmacol Ther*. 1998 Feb;12(2):111-26. [Resumo](#)
86. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 2;312(1):57-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):559-66. [Resumo](#)
88. Li L, Zhang J, Liu X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jan;27(1):51-8. [Resumo](#)
89. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery*. 2007 Mar;141(3):330-9. [Resumo](#)
90. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):41-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Yau T, Tang VY, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1691-700.e3. [Texto completo](#) [Resumo](#)

92. Seong J. Recent developments in radiotherapy of hepatocellular carcinoma [in Korean]. Korean J Hepatol. 2004 Dec;10(4):241-7. [Resumo](#)
93. Choi JY. Experimental treatment of hepatocellular carcinoma [in Korean]. Korean J Gastroenterol. 2005 Apr;45(4):271-6. [Resumo](#)
94. Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Feb 1;61(2):432-43. [Resumo](#)
95. Abdel-Rahman O, Elsayed Z. External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 7;(3):CD011314. [Resumo](#)
96. Nanashima A, Omagari K, Tobinaga S, et al. Comparative study of survival of patients with hepatocellular carcinoma predicted by different staging systems using multivariate analysis. Eur J Surg Oncol. 2005 Oct;31(8):882-90. [Resumo](#)
97. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003 Dec 6;362(9399):1907-17. [Resumo](#)
98. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology. 1996 Oct;111(4):1018-22. [Resumo](#)
99. Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, et al. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. J Clin Oncol. 2003 Dec 1;21(23):4329-35. [Resumo](#)
100. Regalia E, Coppa J, Pulvirenti A, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: analysis of our experience. Transplant Proc. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1442-4. [Resumo](#)
101. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012 Apr;56(4):908-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):378-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985 Aug 15;56(4):918-28. [Resumo](#)
104. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):e11-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Feb;8(2):192-9. [Resumo](#)

106. Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Apr;25(4):657-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. Am J Gastroenterol. 2013 Jun;108(6):942-8. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Espécime de ressecção parcial do fígado mostrando um nódulo tumoral de carcinoma hepatocelular (CHC) bem circunscrito, sólido e relativamente homogêneo

Do acervo de Badar Muneer MD, Florida Hospital Transplant Center, Orlando, FL; usado com permissão



Figura 2: Esta paciente cambojana apresentou abdome distendido devido ao CHC, resultante da infecção crônica por hepatite B

Centros de Controle e Prevenção de Doenças/Patricia Walker, MD, Regions Hospital, MN; usado com permissão

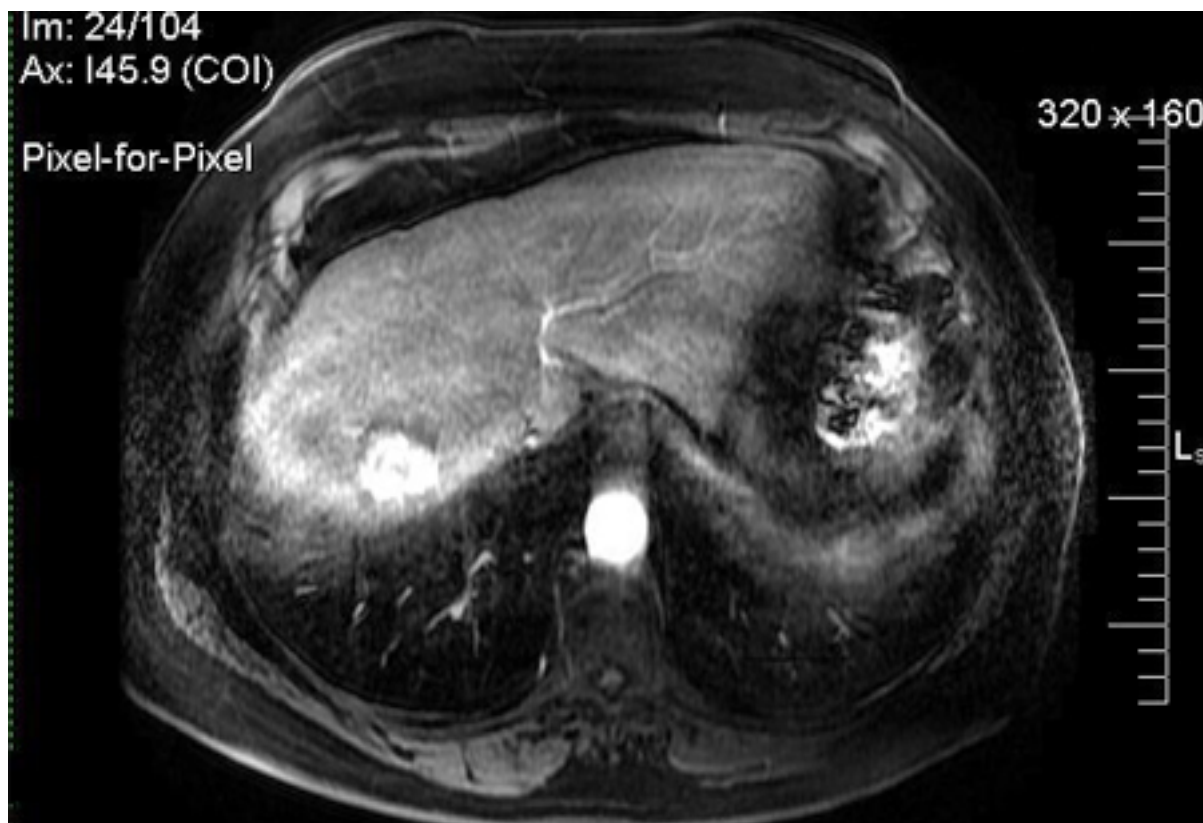


Figura 3: RNM: hipervascularidade da fase arterial

Do acervo de Badar Muneer MD, Florida Hospital Transplant Center, Orlando, FL; usado com permissão

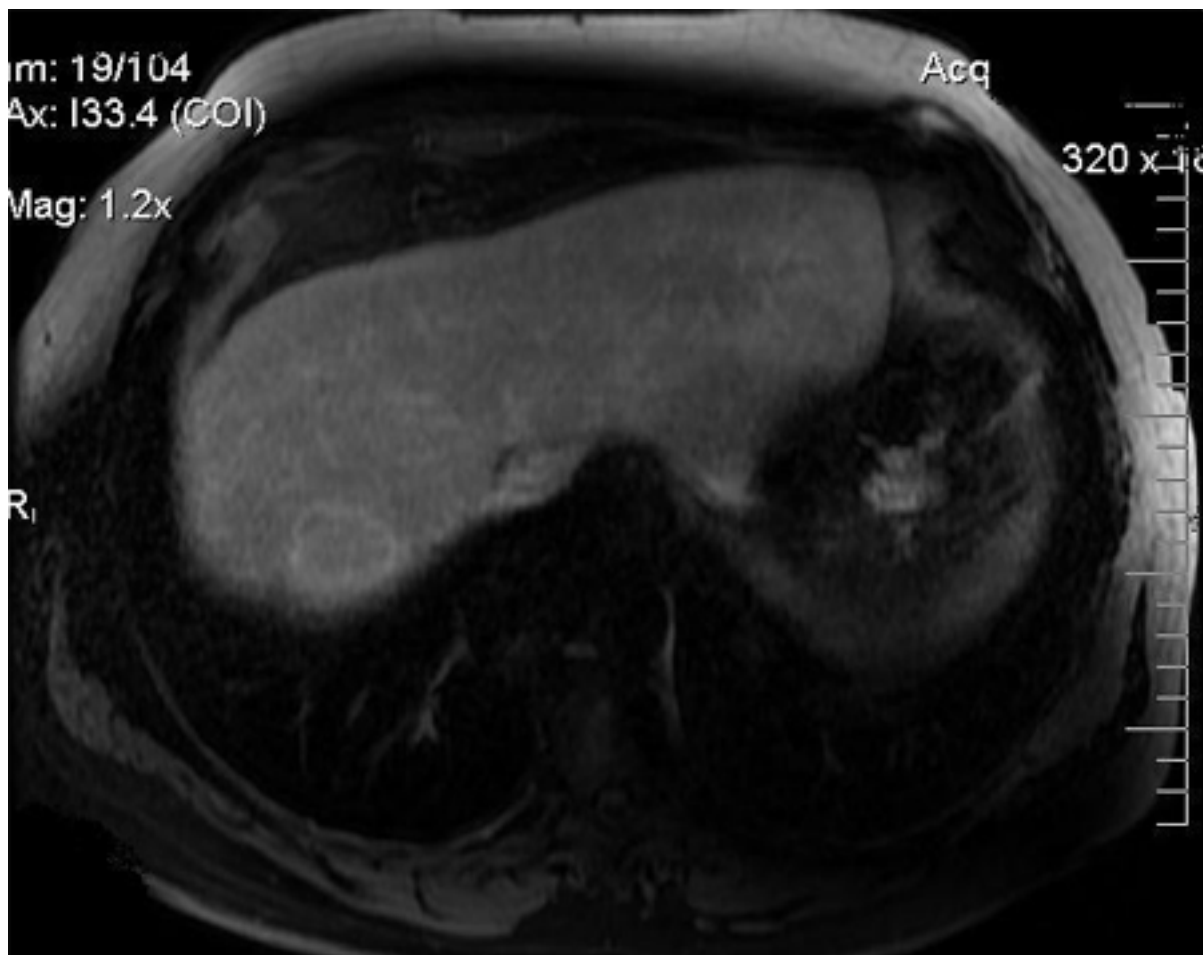


Figura 4: RNM: washout na fase portal

Do acervo de Badar Muneer MD, Florida Hospital Transplant Center, Orlando, FL; usado com permissão



Figura 5: RNM: após o tratamento de quimioembolização transarterial (TACE)

Do acervo de Badar Muneer MD, Florida Hospital Transplant Center, Orlando, FL; usado com permissão

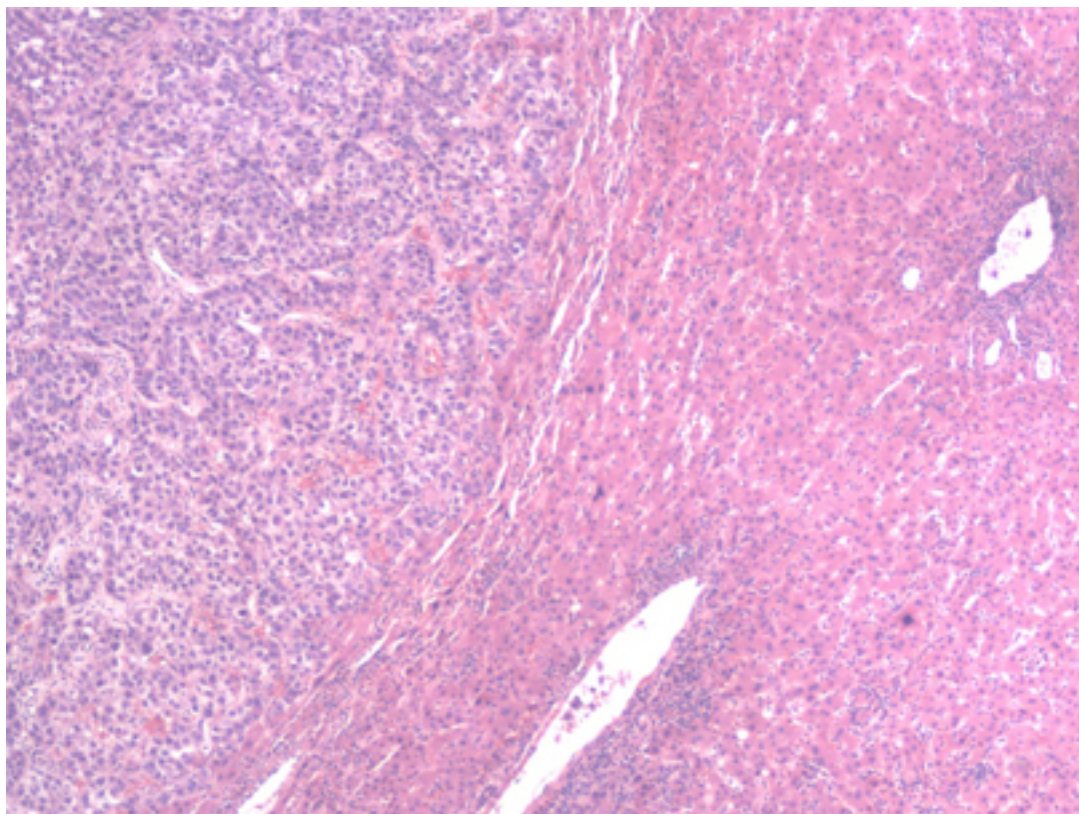


Figura 6: Visualização microscópica de média potência de um corte corado com hematoxilina e eosina (H&E) retratando fígado normal à direita e CHC à esquerda. Um limite nítido separa as zonas distintas do fígado anormal e do tumor

Do acervo de Badar Muneer MD, Florida Hospital Transplant Center, Orlando, FL; usado com permissão

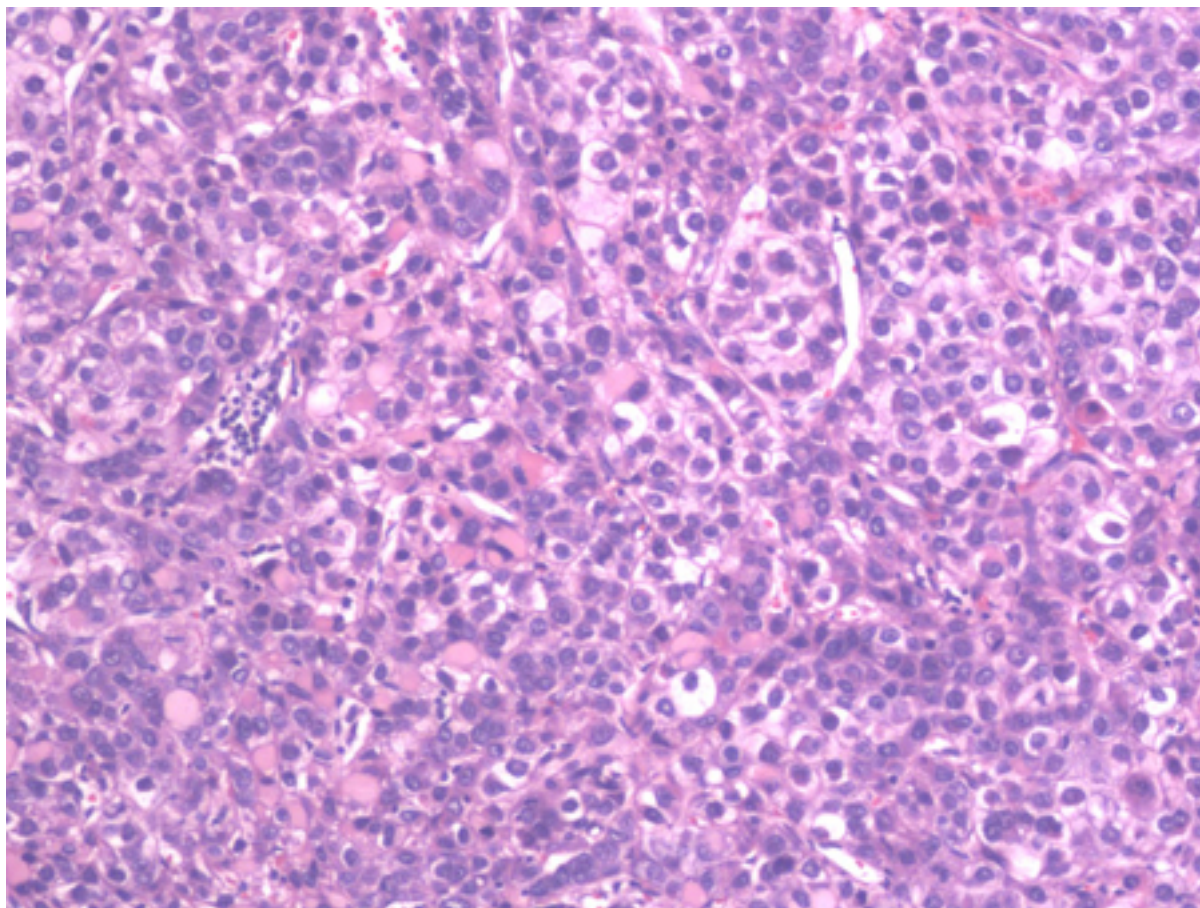


Figura 7: Visualização de alta potência de um corte corado com hematoxilina e eosina (H&E) de CHC bem diferenciado. Predominantemente um padrão sólido de crescimento com aninhamento de células malignas, separadas por sinusoides comprimidos; algumas células apresentam o clareamento do citoplasma

Do acervo de Badar Muneer MD, Florida Hospital Transplant Center, Orlando, FL; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Aug 16, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Poh Seng Tan, MBBS (Hons), MRCP (UK), FAMS

Consultant, Gastroenterology & Hepatology

Assistant Professor, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

DIVULGAÇÕES: PST has received a speaker honorarium from GE Healthcare, Bayer, and Sirtex. PST has received travel and accommodation arrangements for medical conferences from Bristol-Myers Squibb, Gilead, Sirtex, Bayer, and Novartis.

// Reconhecimentos:

Dr Poh Seng Tan would like to gratefully acknowledge Dr Badar Muneer and Dr Smruti R. Mohanty, previous contributors to this monograph. BM declares that he has no competing interests. SRM serves as a speaker for Bristol-Myers Squibb regarding the use of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B.

// Colegas revisores:

Srikrishna Nagri, MD

Gastroenterologist

Dartmouth-Hitchcock Nashua, Nashua, NH

DIVULGAÇÕES: SN declares that he has no competing interests.

Ned Snyder, MD, FACP

Professor of Medicine

Chief of Clinical Gastroenterology and Hepatology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX

DIVULGAÇÕES: NS declares that he has no competing interests.