



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

LUÍS FELIPE DA COSTA FIGUEIREDO

**RASTREIO ULTRASSONOGRÁFICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EM
PACIENTES CIRRÓTICOS: PREDITORES DE MORTALIDADE E EFEITOS NO
ESTADIAMENTO E SOBREVIDA**

ARACAJU

25 de setembro 2019

LUÍS FELIPE DA COSTA FIGUEIREDO

RASTREIO ULTRASSONOGRAFICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EM
PACIENTES CIRRÓTICOS: PREDITORES DE MORTALIDADE, EFEITOS NO
ESTADIAMENTO E SOBREVIDA

Monografia apresentada pelo aluno Luís Felipe da Costa Figueiredo ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina, sob orientação do Prof. Dr. Alex Vianey Callado França.

Orientador: Prof. Dr. Alex Vianey Callado França

Aracaju

2019

LUÍS FELIPE DA COSTA FIGUEIREDO

RASTREIO ULTRASSONOGRÁFICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EM
PACIENTES CIRRÓTICOS: PREDITORES DE MORTALIDADE, EFEITOS NO
ESTADIAMENTO E SOBREVIDA

Monografia apresentada pelo aluno Luís Felipe da Costa Figueiredo ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina, sob orientação do Prof. Dr. Alex Vianey Callado França.

Orientador: Prof. Dr. Alex Vianey Callado França

Autor: Luís Felipe da Costa Figueiredo

Orientador: Prof. Dr. Alex Vianey Callado França

Coorientador: Bruno Fernandes de Oliveira Santos

LUÍS FELIPE DA COSTA FIGUEIREDO

RASTREIO ULTRASSONOGRAFICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EM
PACIENTES CIRRÓTICOS: PREDITORES DE MORTALIDADE, EFEITOS NO
ESTADIAMENTO E SOBREVIDA

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Medicina, sob orientação do Prof.
Dr. Alex Vianey Callado França.

Aprovada em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Tenho que agradecer em primeiro lugar à minha família. Avós, primos e tios, porém especialmente ao meu pai, minha mãe e meu irmão. Muito obrigado pelo apoio incondicional, sempre acreditando no meu potencial, sempre ao meu lado, fazendo de tudo para que eu tivesse perfeita condição de cumprir essa jornada que foi a universidade.

À Jade, meu amor e companheira que esteve ao meu lado nos últimos 3 anos, sempre com paciência e carinho para todos os desafios que eu tinha a cumprir, principalmente nessa reta final.

Agradecer ao meu professor e orientador, Prof. Dr. Alex Vianey. Obrigado por me confiar esse tema tão desafiador e por sempre acreditar em mim e me motivar tanto nesse trabalho quanto na vida acadêmica.

Aos meus amigos do grupo do internato e do grupo Dxigaí, que estiveram comigo durante toda a faculdade, fazendo com que a graduação fosse realmente uma experiência única e engrandecedora.

Muito obrigado a todos que contribuíram de alguma forma pra concluir mais essa etapa da vida acadêmica.

RESUMO

Cirrose é o principal fator de risco para carcinoma hepatocelular. Pacientes cirróticos devem ser submetidos a rastreamento a cada 6 meses com ultrassonografia. O prognóstico depende principalmente do estadiamento ao diagnóstico. Variáveis como dosagens séricas de alfafetoproteína, bilirrubina total e albumina podem ser utilizadas como preditores de mortalidade. O trabalho tem como objetivo avaliar o impacto do rastreio para carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos e quais os preditores independentes de mortalidade nessa patologia. Este trabalho é uma coorte retrospectiva em que foram estudados 150 pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular. Divididos em grupos a partir do diagnóstico ser realizado ou não por rastreio. Avaliou-se o estadiamento e tratamento ao diagnóstico, sobrevida e variáveis para predição de mortalidade. No grupo rastreio, 73,33% estiveram em estágio inicial, e 60% receberam proposta terapêutica curativa contra 25,19% e 22,96%, respectivamente, no grupo controle. Como preditores de mortalidade obteve-se dosagem sérica de alfafetoproteína (risco relativo: 3,66; intervalo de confiança de 95%: 1,64 - 8,17; $p = 0,002$) e bilirrubinas totais (risco relativo: 2,40; intervalo de confiança de 95%: 1,16 - 4,96; $p = 0,018$). Conclui-se que o rastreio semestral ultrassonográfico é um método eficiente para o diagnóstico do carcinoma hepatocelular em estágios iniciais. A dosagem sérica de alfafetoproteína e bilirrubinas totais podem ser utilizadas como preditores independentes de mortalidade.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular; Fatores de Risco; Programas de Rastreamento; Sobrevida.

ABSTRACT

Cirrhosis is the major risk factor for hepatocellular carcinoma. Cirrhotic patients should be screened. Prognosis depends on staging at diagnosis. Variables such as serum alpha-fetoprotein, total bilirubin and albumin levels may be predictors of mortality. The objective was to evaluate the impact of screening for hepatocellular carcinoma on cirrhotic patients and search for independent predictors of mortality in this pathology. This work is a retrospective cohort in which 150 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma were studied. Divided into screening and control groups. This work evaluated staging and treatment at diagnosis, survival and variables as predictors of mortality. In screening group 73.33% were in early stage and 60% had received a curative therapeutic proposal against 25.19% and 22.96%, respectively, in control group. As mortality predictors, we obtained serum alphafetoprotein dosage (relative risk: 3.66; 95% confidence interval: 1.64 - 8.17; $p = 0.002$) and total bilirubins (relative risk: 2.40; 95% confidence interval: 1.16 - 4.96; $p = 0.018$). In conclusion, semi-annual ultrasound screening is an efficient method for the diagnosis of early-stage HCC. Serum alfafetoprotein and total bilirubin levels can be used as independent predictors of mortality.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Risk Factors; Mass Screening; Survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Morte por todas as causas em pacientes diagnosticados com ou sem rastreio.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tratamentos ofertados em pacientes diagnosticados com ou sem rastreio.

Tabela 2. Estadiamento e propostas terapêuticas.

Tabela 3. Análise univariada dos preditores de mortalidade.

Tabela 4. Análise multivariada dos preditores de mortalidade.

LISTA DE ABREVIATURAS

AFP - alfafetoproteína

CHC - carcinoma hepatocelular

NASH – esteato-hepatite não alcoólica

VHB - vírus da hepatite B

VHC - vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
1.1 Epidemiologia do carcinoma hepatocelular	13
1.2 Populações de risco	13
1.3 Estadiamento e prognóstico	14
1.4 Rastreio.....	16
2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	21
4. ARTIGO ORIGINAL	25
RESUMO.....	25
ABSTRACT	26
CONTEXTO	27
OBJETIVOS	28
MÉTODOS.....	28
RESULTADOS	29
DISCUSSÃO	30
CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS	32

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Epidemiologia do carcinoma hepatocelular

No mundo, o câncer hepático é a sexta neoplasia em termos de incidência e o quarto tipo de câncer que mais mata. Quando ajustado para homens, é o quinto em incidência e o segundo mais letal. Quando ajustado para mulheres, é o nono em incidência e o sexto em letalidade (IARC, 2018). Apesar de não se enquadrar entre os 10 mais incidentes do Brasil, o câncer de fígado e vias biliares intra-hepáticas é o sexto mais letal quando ajustado para homens (INCA, 2015).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o principal tipo de câncer primário do fígado (PETRICK et al., 2016). A incidência do CHC está aumentando no mundo, sendo duas vezes maior em homens. A idade média ao diagnóstico é entre 50 e 60 anos. (AKINYEMIJU et al., 2017). Nos Estados Unidos, a incidência foi maior em descendentes de asiáticos e negros (USA, 2010).

Cerca de 80% dos indivíduos diagnosticados com CHC apresentam cirrose pré-existente (BRUIX; SHERMAN, 2011). Aproximadamente 90% dos casos têm sua etiologia conhecida. Mundialmente, 54% estão relacionados a hepatite B, trinta e um por cento relacionados com hepatite C e quinze por cento por outras causas. Na América Latina, 23 por cento está relacionado ao consumo de álcool, quarenta e cinco por cento ao vírus B, 12 por cento ao vírus C, e 20% a outras causas (AKINYEMIJU et al., 2017)

1.2 Populações de risco

O guideline da sociedade americana considera a população de alto risco para carcinoma hepatocelular com benefício do rastreio, os pacientes asiáticos homens portadores de hepatite B e idade superior a 40 anos; asiáticas mulheres portadoras de hepatite B e idade superior a 50 anos; portadores de hepatite B com histórico familiar dessa neoplasia; africano ou americano africano com

hepatite B; colangite biliar primária estágio 4; e cirrose. Classifica como benefício incerto ao rastrear os homens portadores de hepatite B com idade inferior a 40 anos; mulheres portadoras de hepatite B com idade inferior a 50 anos; hepatite C e fibrose estágio 3; e doença hepática gordurosa não-alcoólica sem cirrose (MARRERO et al., 2018).

A sociedade europeia considera como populações de risco que merecem rastrear os pacientes cirróticos Child-Pugh A ou B; cirróticos Child-Pugh C em espera de transplante; não cirróticos com hepatite B e risco intermediário ou alto para CHC pelo escore PAGE-B. Não cirróticos com fibrose grau 3 merecem avaliação individual a depender da etiologia. (GALLE et al., 2018)

1.3 Estadiamento e prognóstico

O prognóstico do paciente depende, principalmente, do estadiamento do tumor ao diagnóstico em decorrência de as propostas terapêuticas curativas estarem disponíveis apenas para os estágios iniciais. (PADHYA; MARRERO; SINGAL, 2013). Pacientes diagnosticados nesses estágios apresentam sobrevida média de 53 meses contra 7 meses para os estágios avançados. (CILLO et al., 2006).

Existem diversos *scores* para avaliação do estadiamento do carcinoma hepatocelular, sendo o BCLC modificado o mais aceito internacionalmente (MARRERO et al., 2018; GALLE et al., 2018).

O BCLC modificado é dividido nas categorias 0 para estágio muito inicial, que equivale a nódulo único menor que 2 cm, com função hepática preservada e performance status 0; A, para estágio inicial, que equivale a nódulo único ou 2 a 3 nódulos inferiores a 3cm, com função hepática preservada e performance status 0; B, para estágio intermediário, equivalente a tumor multinodular, não ressecável, com função hepática preservada e performance status 0; C, para estágio avançado

com invasão portal e/ou extra-hepática, com função hepática preservada e performance status 1 ou 2; e D, para estágio terminal, com carcinoma hepatocelular não transplantável, função hepática terminal e performance status 3 ou 4. A taxa de sobrevida esperada é superior a 5 anos para os estágios 0 e A, superior a 2,5 anos para o estágio B, superior a 1 ano para o estágio C e aproximadamente 3 meses para o estágio D. (GALLE et al., 2018).

Existem outros fatores que influenciam a sobrevida dos pacientes. A dosagem sérica de alfafeto-proteína demonstra resultados conflitantes como fator preditor independente de mortalidade. Tyson et al. (2011), por exemplo, demonstrou a diferença de sobrevida como 709 dias para valores inferiores a 100 ng/mL; 208 dias para valores entre 100 e 1000 ng/dL e 68 dias para valores maiores que 1000 ng/dL em pacientes com carcinoma celular relacionado ao vírus C. Tangkijvanich et al. (2000) demonstrou sobrevida de 6 meses quando AFP inferior a 20 IU/mL, sete meses quando entre 20 e 399 IU/mL e 3 meses quando AFP superior a 399 IU/mL. Santambrogio et al. (2011) apontou a dosagem de AFP como principal fator prognóstico entre os pacientes em estágios iniciais. Ataíde et al. (2011) demonstrou, no Brasil, que em pacientes transplantados, o valor pré-operatório da AFP superior a 200 ng/mL estaria relacionado com menores taxa de sobrevida, equivalentes a 11,8 meses contra 28,1 meses. Hanazaki et al. (2001) demonstrou que a dosagem de AFP superior a 1000 ng/mL seria o principal fator independente de mau prognóstico em pacientes com CHC relacionado ao HCV, com sobrevida média de 50% em 28,9 meses para valores iguais ou superiores a 1000 ng/mL contra 86,1 meses para valores inferiores a 1000. Shim et al. (2012), em contrapartida, não encontrou correlação entre mortalidade e a dosagem de alfafetoproteína pré-operatória. Da mesma forma, Kim et al. (2009), que demonstrou que a dosagem de AFP não seria um preditor independente de mortalidade em pacientes com CHC relacionado ao vírus B.

O ALBI score fora validado com 1.313 pacientes no Japão em 2015, utilizando a dosagem de bilirrubina e de albumina séricas em decorrência de terem sido os dois únicos preditores independentes de mortalidade verificados naquela população (JOHNSON et al., 2015).

1.4 Rastreio

Pacientes cirróticos devem ser submetidos a ultrassonografia semestral com ou sem dosagem sérica da alfa-fetoproteína para rastreio do carcinoma hepatocelular (TZARTZEVA et al., 2018).

Singal et al (2017) demonstrou nos Estados Unidos aumento da detecção precoce de 36,4% para 63,1% e de proposta terapêutica curativa de 13% para 30,6% ao comparar as detecções incidentais às detecções por *screening*.

Na China, detectaram-se 45,3% de carcinoma menor do que 5 cm no grupo de rastreados contra 0% no grupo controle; 45,5% foram submetidos à ressecção no grupo de rastreio contra 7,5% no grupo controle; a taxa de sobrevida em 1, 3 e 5 anos foram respectivamente de 65,9%, 52,6% e 46,4% contra 31,2%, 7,2% e 0% (ZHANG; YANG; TANG, 2004).

Na Espanha, demonstrou-se que, entre os pacientes rastreados, setenta e um por cento dos diagnósticos se apresentaram em estágios iniciais e 53,5% dos pacientes diagnosticados receberam proposta terapêutica curativa contra 38,4% e 31,5% nos não rastreados (LOPE et al., 2017).

Quanto à sensibilidade, metanálise em 2009 demonstrou 63% de taxa de detecção para carcinoma hepatocelular em estágio inicial pela ultrassonografia semestral, sendo esta a melhor forma de rastreio para pacientes cirróticos. (SINGAL et al., 2009).

Outra metanálise, em 2014, comparou os achados tumorais em estágios iniciais, proposta terapêutica inicial curativa e taxa de sobrevida entre pacientes submetidos ou não a *screening* apresentando *odds ratio* de 2,11; 2,24 e 1,9 respectivamente (SINGAL; PILLAI; TIRO, 2014).

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKINYEMIJU, Tomi et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level. **Jama Oncology**, [s.l.], v. 3, n. 12, p.1683-1691, 1 dez. 2017. American Medical Association (AMA).

ATAIDE, Elaine Cristina et al. Correlação do nível de alfa-feto proteína, índice de sobrevida e recidiva tumoral em pacientes submetidos a transplante hepático. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.43-47, mar. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202011000100009>.

BRUIX, Jordi; SHERMAN, Morris. Management of hepatocellular carcinoma: An update. **Hepatology**, [s.l.], v. 53, n. 3, p.1020-1022, mar. 2011. Wiley.

CILLO, Umberto et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. **Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 44, n. 4, p.723-731, abr. 2006. Elsevier BV.

GALLE, Peter R. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. **Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.182-236, jul. 2018. Elsevier BV.

HANAZAKI, Kazuhiro et al. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis. **The American Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 96, n. 4, p.1243-1250, abr. 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03634.x>.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estatísticas de câncer**. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 28 maio 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. World Health Organization. **GLOBOCAN 2018**: Estimated number of incident cases worldwide, both sexes, all ages. 2018. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi->

[bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=1>.](#) Acesso em: 28 maio 2019.

JOHNSON, Philip J. et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 33, n. 6, p.550-558, 20 fev. 2015. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

JOHNSON, Philip J. et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 33, n. 6, p.550-558, 20 fev. 2015. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.57.9151>.

KIM, Hyoung Su et al. Prognostic Values of α -fetoprotein and Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II in Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma. **Journal Of Clinical Gastroenterology**, [s.l.], v. 43, n. 5, p.482-488, maio 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0b013e318182015a>.

LOPE, Carlos Rodríguez de et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 149, n. 2, p.61-71, jul. 2017. Elsevier BV.

MARRERO, Jorge A. et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, [s.l.], v. 68, n. 2, p.723-750, ago. 2018. Wiley.

PADHYA, Kunjali T.; MARRERO, Jorge A.; SINGAL, Amit G.. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. **Current Opinion In Gastroenterology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.285-292, maio 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

PETRICK, Jessica L. et al. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic sub-type, 1978-2007. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 139, n. 7, p.1534-1545, 28 jun. 2016. Wiley.

SANTAMBROGIO, Roberto et al. Hepatic Resection for “BCLC Stage A” Hepatocellular Carcinoma. The Prognostic Role of Alpha-Fetoprotein. **Annals Of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.426-434, 6 jul. 2011. Springer Science and Business Media LLC.

SHIM, Ju Hyun et al. Is Serum Alpha-Fetoprotein Useful for Predicting Recurrence and Mortality Specific to Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy? A Test Based on Propensity Scores and Competing Risks Analysis. **Annals Of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 19, n. 12, p.3687-3696, 30 maio 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2416-1>.

SINGAL, A. et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.37-47, jul. 2009. Wiley.

SINGAL, Amit G. et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Associated with Early Tumor Detection and Improved Survival Among Patients with Cirrhosis in the US. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 130, n. 9, p.1099-1106, set. 2017. Elsevier BV.

SINGAL, Amit G.; PILLAI, Anjana; TIRO, Jasmin. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. **Plos Medicine**, [s.l.], v. 11, n. 4, 1 abr. 2014. Public Library of Science (PLOS).

SINGAL, Amit G; A MARRERO, Jorge. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. **Current Opinion In Gastroenterology**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.189-195, maio 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

TANGKIJVANICH, Pisit et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. **Journal Of Clinical Gastroenterology**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.302-308, dez. 2000. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

TYSON, Gia L. et al. Level of α -Fetoprotein Predicts Mortality Among Patients With Hepatitis C–Related Hepatocellular Carcinoma. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], v. 9, n. 11, p.989-994, nov. 2011. Elsevier BV.

TZARTZEVA, Kristina et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepato-cellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 154, n. 6, p.1706-1718, maio 2018. Elsevier BV.

UNITED STATES OF AMERICA. Centers For Disease Control And Prevention. United States Department Of Health And Human Services. Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, [s.l.], v. 59, n. 17, p.517-520, maio 2010.

ZHANG, Bo-heng; YANG, Bing-hui; TANG, Zhao-you. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. **Journal Of Cancer Research And Clinical Oncology**, [s.l.], v. 130, n. 7, p.417-422, 20 mar. 2004. Springer Nature.

3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

3.1 Escopo e política

Publica contribuições originais e inéditas (de pesquisadores nacionais e estrangeiros), que sejam compatíveis com os objetivos da Revista e estejam adequadas aos padrões científicos e editoriais.

A submissão do manuscrito implica que o trabalho na íntegra ou parte(s) dele não tenha sido publicado em outra fonte ou veículo de comunicação e que não esteja sob análise em outro periódico para publicação.

São aceitos estudos de natureza original, clínicos ou cirúrgicos, técnicas e estudos de epidemiologia. Artigos de Revisão são aceitos apenas a convite do Conselho Editorial. Relatos de casos não são aceitos. As seções de Artigo Original são: Endoscopia, Cirurgia, Hepatologia, Motilidade Digestiva, Gastroenterologia Clínica, Cirurgia Experimental, Gastroenterologia Pediátrica, Patologia Clínica de Gastroenterologia e Nutrição.

Além disso, publica Editoriais, Carta ao Editor, Consenso, Comunicação Breve e Suplementos.

A avaliação do trabalho é feita de forma imparcial, incógnita e geralmente paritária (peer review), omitindo-se aos examinadores, qualquer identificação da origem do artigo. O tempo estimado para o processo é de 90 dias a partir da submissão. O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão sobre a aceitação para publicação é tomada pelo Conselho Editorial.

Nenhuma taxa é exigida aos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A Arquivos de Gastroenterologia está disponível online com um acesso aberto e livre. Não é necessário solicitar ao periódico a permissão para cópia eletrônica, desde que o crédito apropriado seja dado à fonte original.

3.2 Forma e preparação de manuscritos

3.2.1 Regras gerais

O texto deve estar no idioma inglês.

O número de autores é limitado a seis para os Artigos Originais, e três para Comunicação Breve. Exceções podem ser feitas no caso de estudos multicêntricos.

Para Comunicação Breve, recomenda-se que não ultrapasse mais de 2500 palavras. Pode conter uma figura e uma tabela. As referências não devem exceder a 15.

Artigos de pesquisa envolvendo seres humanos devem indicar, na seção Métodos, sua expressa concordância com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes. As pesquisas com humanos devem trazer o número do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Os estudos brasileiros devem estar de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para estudos fora do Brasil, devem estar de acordo com a Declaração de Helsinque.

Estudos envolvendo animais devem explicitar o acordo com os princípios éticos internacionais (por exemplo, Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain, publicada em PAIN, 16:109-110, 1983) e instruções nacionais (Leis 6638/79, 9605/98, Decreto 24665/34) que regulamentam pesquisas com animais e trazer o número do parecer de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa Animal.

Para os ensaios clínicos, é obrigatória a apresentação do número do registro do ensaio clínico. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>.

Recomenda-se uma carta de apresentação destacando a intenção de publicar no periódico Arquivos de Gastroenterologia e a importância desta pesquisa e publicação. Esta carta deve ser escrita no campo "Author's Cover Letter" no cadastro on-line.

Por determinação do SciELO, a adoção do ORCID como identificador dos autores passará a ser obrigatória a partir de janeiro de 2019. Portanto, a revista Arquivos de Gastroenterologia estimula os autores a criarem seus ORCID. A partir de 1 de julho de 2018 será obrigatório o cadastro do ORCID de todos os autores durante a submissão de artigo.

3.2.2 Formato

O manuscrito submetido deve ser enviado em formato Microsoft Word e organizado da seguinte forma:

- 1) Título em inglês e português. Para autores estrangeiros a tradução será feita.

- 2) Nomes dos autores e suas afiliações. Não insira cargos, funções ou adjetivos.
 - 3) Para cada autor deve ser descrita em inglês a sua participação no estudo. As contribuições são, por exemplo: coleta de dados, execução de pesquisa, redação de texto, análise estatística, etc.
 - 4) Departamento e Instituição onde o trabalho foi realizado.
 - 5) Orcid de todos os autores.
 - 6) Declarar se há ou não conflito de interesse, subsídio ou outro apoio financeiro; os patrocinadores devem ser declarados.
 - 7) Resumo estruturado (Contexto, Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão). O Resumo deve ser enviado tanto em inglês como em português (de 200 a 600 palavras). Abreviações, notas e referências devem ser evitadas. Para autores estrangeiros a tradução será feita.
 - 8) Descritores (de 3 a 10). Utilize sempre termos da lista Medical Subject Headings (MeSH) do MEDLINE. Informação disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. A pesquisa também pode ser feita no portal Descritores em Ciências da Saúde, em "Consulta ao DeCS", disponível em: <http://decs.bvs.br/>
 - 9) Recomendamos a seguinte divisão dentro do artigo: Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; Conclusão; Agradecimentos.
 - 10) Todos os colaboradores que não sejam autores podem ser mencionados na seção de Agradecimentos.
 - 11) Referências - A Arquivos de Gastroenterologia adota as normas Vancouver. Texto completo em: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
- Cite as referências no texto usando algarismos arábicos na ordem de citação, entre parênteses. Não organize a lista em ordem alfabética. Para até seis autores, todos devem ser citados. Para mais de seis autores, inclua "et al."
- 12) Tabelas e Figuras devem ser citadas no texto em algarismos arábicos. De preferência, anexadas ao artigo em JPG ou PNG. Se estiverem dentro do artigo, devem vir ao fim, após as referências. Nunca devem ser colocadas no meio do texto.

13) Tabelas (em formato Microsoft Word ou Excel) - Intitula-se Tabela apenas quando há resultados numéricos. Explicações e abreviaturas devem ser colocadas em notas de rodapé da tabela.

14) Figuras – Nomeie como “Figura” sempre que for: questionário escrito, fotografias, gráficos e desenhos. Eles devem ser enviados em formato digital de alta resolução (2 mb). As figuras devem conter um pequeno texto sobre o assunto.

3.3 Envio de manuscritos

As submissões devem ser realizadas somente através da interface ScholarOne, no portal SciELO:

<http://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo>

Reiteramos que nenhuma taxa é exigida aos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A Arquivos de Gastroenterologia está disponível online com acesso aberto e livre.

4. ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

CONTEXTO: Cirrose é o principal fator de risco para carcinoma hepatocelular. Pacientes cirróticos devem ser submetidos a rastreamento a cada 6 meses com ultrassonografia. O prognóstico depende do estadiamento ao diagnóstico. Variáveis como dosagens séricas de alfafetoproteína, bilirrubina total e albumina podem ser preditores de mortalidade.

OBJETIVOS: Avaliar o impacto do rastreio para carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos e quais os preditores independentes de mortalidade nessa patologia.

MÉTODOS: Coorte retrospectiva em que foram estudados 150 pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular. Divididos em grupos a partir do diagnóstico ser realizado (G1) ou não (G2) por rastreio. Avaliamos o estadiamento e tratamento ao diagnóstico, sobrevida e variáveis para predição de mortalidade.

RESULTADOS: No G1 73,33% estiveram em estágio inicial e 60% receberam proposta terapêutica curativa contra 25,19% e 22,96%, respectivamente, no G2. Como preditores de mortalidade, obtivemos dosagem sérica de alfafetoproteína (risco relativo: 3,66; $p = 0,002$) e bilirrubinas totais (risco relativo: 2,40; $p = 0,018$).

CONCLUSÃO: O rastreamento semestral ultrassonográfico é um método eficiente para o diagnóstico do CHC em estágios iniciais. A dosagem sérica de alfafetoproteína e bilirrubinas totais podem ser utilizadas como preditores independentes de mortalidade.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular; Fatores de Risco; Programas de Rastreamento; Sobrevida.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cirrhosis is the major risk factor for hepatocellular carcinoma. Cirrhotic patients should be screened. Prognosis depends on staging at diagnosis. Variables such as serum alpha-fetoprotein, total bilirubin and albumin levels may be predictors of mortality.

OBJECTIVE: To evaluate the impact of screening for hepatocellular carcinoma on cirrhotic patients and search for independent predictors of mortality in this pathology.

METHODS: Retrospective cohort in which 150 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma were studied. Divided into screening (G1) and control (G2) groups. We evaluated staging and treatment at diagnosis, survival and variables to predict mortality.

RESULTS: In G1 73.33% were in early stage and 60% had received curative therapeutic proposal against 25.19% and 22.96%, respectively, in G2. As mortality predictors, we obtained serum alfafetoprotein dosage (relative risk: 3.66; $p = 0.002$) and total bilirubins (relative risk: 2.40; $p = 0.018$).

CONCLUSION: Semi-annual ultrasound screening is an efficient method for the diagnosis of early-stage HCC. Serum alfafetoprotein and total bilirubin levels can be used as independent predictors of mortality.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Mass Screening; Risk Factors; Survival.

CONTEXTO

No mundo, o câncer hepático é a sexta neoplasia em termos de incidência e o quarto tipo de câncer que mais mata. Quando ajustado para homens, é o quinto em incidência e o segundo mais letal (1).

Cerca de 80% dos indivíduos diagnosticados com carcinoma hepatocelular apresentam cirrose préexistente (2). Aproximadamente 90% dos casos tem sua etiologia conhecida. Mundialmente, cinquenta e quatro por cento estão relacionados a hepatite B, trinta e um por cento relacionados com hepatite C e 15% por outras causas. Na América Latina, vinte e três por cento está relacionado ao consumo de álcool, quarenta e cinco por cento ao vírus B, doze por cento ao vírus C e 20% a outras causas (3).

Pacientes cirróticos devem ser submetidos a ultrassonografia semestral com ou sem dosagem sérica da alfa-fetoproteína para rastreio do carcinoma hepatocelular (4).

Nos Estados Unidos, estudo demonstrou aumento da detecção precoce de 36,4% para 63,1% e de proposta terapêutica curativa de 13% para 30,6% ao comparar as detecções incidentais às detecções por screening (5). Na China, por sua vez, no grupo submetido ao *screening*, detectou-se 45,3% de carcinoma menor do que 5 cm contra 0% no grupo controle; 45,5% foram submetidos à ressecção no grupo de rastreio contra 7,5% no grupo controle; a taxa de sobrevida em 1, 3 e 5 anos foram respectivamente de 65,9%, 52,6% e 46,4% contra 31,2%, 7,2% e 0% (6).

O prognóstico do paciente depende, principalmente, do estadiamento do tumor ao diagnóstico em decorrência das propostas terapêuticas com intuito curativo estarem disponíveis apenas para os tumores em estágios iniciais. (7). Pacientes diagnosticados nesses estágios apresentam sobrevida média de 53 meses contra 7 meses para os estágios avançados. (8).

Existem diversos *scores* para avaliação do estadiamento do carcinoma hepatocelular sendo o BCLC modificado o mais aceito internacionalmente (9,10).

Existem outros fatores que influenciam a sobrevida dos pacientes. A dosagem sérica de alfafeto-proteína demonstra resultados conflitantes como fator preditor independente de mortalidade (11-18). O ALBI score, utilizando dosagem sérica de albumina e bilirrubina total, fora validado como score prognóstico no Japão. (19).

OBJETIVOS

Avaliar o impacto do rastreio para carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos no estadiamento ao diagnóstico, taxa de proposta terapêutica curativa aos pacientes e tempo de sobrevida; e quais os preditores independentes de mortalidade nessa patologia.

MÉTODOS

Recrutamento dos pacientes e coleta dos dados

Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular no serviço de hepatologia do Hospital Universitário de Sergipe entre novembro de 2007 e janeiro de 2019. Todos os dados deste trabalho foram adquiridos por meio da revisão dos prontuários no arquivo desta instituição.

As variáveis estudadas foram dosagem sérica de albumina; dosagem sérica de alfafetoproteína ≥ 400 ng/mL; presença de ascite; dosagem sérica de bilirrubina total ≥ 2 mg/dL; presença de cirrose; dosagem sérica de creatinina; diagnóstico em estágio inicial; estadiamento Child-Pugh da cirrose; presença de esteatose; etiologia do CHC (álcool, VHB, VHC, NASH); gênero masculino; idade ao diagnóstico; dosagem do INR; presença de invasão vascular; acometimento de lobo direito; acometimento de lobo esquerdo; presença de metástase; número de lesões; ECOG performance

status; diagnóstico por meio de screening; tamanho da maior lesão; tratamento inicial com intuito curativo; presença de varizes esofágicas; data do óbito e tempo de sobrevida. As propostas terapêuticas consideradas curativas foram transplante, ressecção e injeção percutânea de etanol.

Análise estatística

Para avaliar os fatores de risco para mortalidade foi utilizada a regressão Cox, considerando análise univariada e multivariada. As variáveis incluídas no modelo multivariada foram aquelas com $p < 0,05$. A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank. As análises estatísticas foram processadas por meio do programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 23.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 0196.0.107.000-09).

RESULTADOS

Características clínicas da população estudada

A população foi composta por 150 pacientes com média de idade $59,86 \pm 12,63$ anos sendo 133 (88,7%) do sexo masculino. 15 pacientes receberam diagnóstico através do programa de screening. O tamanho médio dos maiores nódulos encontrados em cada paciente foi de $3,27 \pm 1,77$ cm no grupo screening contra $6,18 \pm 4,64$ no grupo controle. No grupo screening, 11 (73,3%) estavam aptos ao transplante segundo o critério de milão contra 35 (25,9%) no grupo controle. Quarenta e cinco apresentavam o tumor em estágio inicial pelo estadiamento BCLC, e 40 receberam proposta terapêutica inicial com intuito curativo. No grupo de screening, estavam em estágio inicial 73,33% enquanto 60% receberam proposta terapêutica curativa contra 25,19% e 22,96%, respectivamente, no grupo que não foi diagnosticado por screening (tabelas 1 e 2).

Fatores de risco para mortalidade

Foram submetidas a análise univariada as variáveis dosagem sérica de albumina; dosagem sérica de alfafetoproteína ≥ 400 ng/mL; presença de ascite; dosagem sérica de bilirrubina total ≥ 2 mg/dL; presença de cirrose; dosagem sérica de creatinina; diagnóstico em estágio inicial; estadiamento Child-Pugh da cirrose; presença de esteatose; etiologia do CHC (álcool, VHB, VHC, NASH); gênero masculino; idade ao diagnóstico; dosagem do INR; presença de invasão vascular; acometimento de lobo direito; acometimento de lobo esquerdo; presença de metastase; número de lesões; ECOG *performance status*; diagnóstico por meio de screening; tamanho da maior lesão; tratamento inicial com intuito curativo; presença de varizes esofágicas (tabela 3). A partir de então foram selecionadas para análise multivariada as variáveis dosagem sérica de alfafetoproteína ≥ 400 ng/mL e dosagem sérica de bilirrubina total ≥ 2 mg/dL, ambas demonstrando valores significativos de p (tabela 4).

Seguimento e Sobrevida

Durante o seguimento, houve 45 mortes, todas nos pacientes que não foram diagnosticados através do screening. A curva de mortalidade está descrita na figura 1 com $p < 0,001$.

DISCUSSÃO

Esse estudo, numa população brasileira, em centro de referência estadual, corrobora com os trabalhos internacionais indicando aumento de diagnósticos em estágios iniciais que proporcionam um maior percentual de propostas terapêuticas com intuito curativo e reduzem mortalidade em pacientes cirróticos submetidos a *screening* semestral para CHC. Além disso, os preditores independentes de mortalidade após análise multivariada foram dosagem sérica de AFP iguais ou superiores a 400 ng/mL e dosagem de bilirrubina total iguais ou superiores a 2 mg/dL.

O screening para CHC já se mostrou eficaz em diversos trabalhos. Tzartzeva (4) sugeriu que os pacientes cirróticos deveriam ser submetidos a ultrassonografia semestral com ou sem dosagem sérica da alfa-fetoproteína. Singal (5) demonstrou nos Estados Unidos aumento da detecção precoce de 36,4% para 63,1% e de proposta terapêutica curativa de 13% para 30,6% ao comparar as detecções incidentais às detecções por screening. Na China, ao comparar o grupo controle ao submetido ao screening, detectaram-se 45,3% de carcinoma menor do que 5 cm contra 0% no grupo controle; 45,5% foram submetidos à ressecção no grupo de rastreamento contra 7,5% no grupo controle; a taxa de sobrevida em 1, 3 e 5 anos foram respectivamente de 65,9%, 52,6% e 46,4% contra 31,2%, 7,2% e 0% (6). Na Espanha, demonstrou-se que entre os pacientes rastreados, 71% dos diagnósticos se apresentaram em estágios iniciais e 53,5% dos pacientes diagnosticados receberam proposta terapêutica curativa contra 38,4% e 31,5% nos não rastreados (19). Quanto à sensibilidade, metanálise em 2009 demonstrou 63% para carcinoma hepatocelular em estágio inicial pela ultrassonografia semestral sendo essa a melhor forma de rastreamento para pacientes cirróticos. (20).

Outra metanálise de 2014 comparou os achados tumorais em estágios iniciais, proposta terapêutica inicial curativa e taxa de sobrevida entre pacientes submetidos ou não a screening apresentando odds ratio de 2,11; 2,24 e 1,9 respectivamente (21)

Quanto à AFP como preditor de mortalidade, a literatura mostra resultados conflitantes quanto sua utilização. Tyson (18) demonstrou a diferença de sobrevida como de 709 dias para valores inferiores a 100 ng/mL; de 208 dias para valores entre 100 e 1000 ng/mL e 68 dias para valores maiores que 1000 ng/mL em pacientes com carcinoma celular relacionado ao vírus C. Tangkijvanich (17) demonstrou sobrevida de 6 meses quando AFP inferior a 20 IU/mL, de 7 meses quando entre 20 e 399 IU/mL e de 3 meses quando AFP superior a 399 IU/mL. Santambrogio. (15) apontou a dosagem de AFP como principal fator de prognóstico dentre os pacientes em estágios iniciais. Ataíde

(11) demonstrou, no Brasil, que em pacientes transplantados o valor pré-operatório da AFPs superior a 200 ng/mL estaria relacionado com menores taxa de sobrevida equivalentes a 11,8 meses contra 28,1 meses. Hanazaki (12) demonstrou que a dosagem de AFP superior a 1000 ng/mL seria o principal fator independente de mau prognóstico em pacientes com CHC relacionado ao HCV com sobrevida média de 50% em 28,9 meses para valores iguais ou superiores a 1000 ng/mL contra 86,1 meses para valores inferiores a 1000. Shim (16), em contrapartida, não encontrou correlação entre mortalidade e a dosagem de alfafetoproteína pré-operatória. Assim como Kim (14), que demonstrou que a dosagem de AFP não seria um preditor independente de mortalidade em pacientes com CHC relacionado ao vírus B.

O ALBI score fora validado com 1.313 pacientes no Japão em 2015, utilizando a dosagem de bilirrubina e de albumina sérica em decorrência de terem sido os dois únicos preditores independentes de mortalidade verificados naquela população (13). Nosso trabalho, por outro lado, apenas verificou a dosagem de bilirrubina como preditor de mortalidade, sendo a dosagem de albumina não relevante em nossa análise univariada.

CONCLUSÃO

O screening semestral ultrassonográfico é um método eficiente para o diagnóstico do CHC em estágios iniciais para que sejam propostas terapias curativas nesses pacientes. A dosagem sérica de alfafetoproteína e bilirrubinas totais podem ser utilizadas como preditores independentes de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for

Research on Cancer. [cited 28 may 2019]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=1

2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.
3. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017 12 1;3(12):1683-91.
4. Tzartzeva K, Obi J, Rich N, Parikh N, Marrero J, Yopp A et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706-1718.e1.
5. Singal AG, Mittal S, Yerokun OA, Ahn C, Marrero JA, Yopp AC, et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Associated with Early Tumor Detection and Improved Survival Among Patients with Cirrhosis in the US. *Am J Med*. 2017 09;130(9):1099-1106.e1.
6. 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.
7. Padhya KT, Marrero JA, Singal AG. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 May;29(3):285-92.

8. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*. 2006 Apr;44(4):723-31.
9. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 08;68(2):723-50.
10. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 07;69(1):182-236.
11. Ataide EC, Machado RR, Ribeiro MBC, Mattosinho TJAP, Romani FA, Escanhonela CAF et al . Survival and tumor relapse rate according to alpha-fetoprotein level in patients submitted to liver transplantation. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Sep 09]; 24(1): 43-47
12. Hanazaki K, Kajikawa S, Koide N, Adachi W, Amano J. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1243-50.
13. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):550-8.
14. Kim HS, Park JW, Jang JS, Kim HJ, Shin WG, Kim KH, et al. Prognostic values of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Gastroenterol*. 2009 May-Jun;43(5):482-8.

15. Santambrogio R, Opocher E, Costa M, Barabino M, Zuin M, Bertolini E, et al. Hepatic resection for "BCLC stage A" hepatocellular carcinoma. The prognostic role of alpha-fetoprotein. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):426-34.
16. Shim JH, Yoon DL, Han S, Lee YJ, Lee SG, Kim KM, et al. Is serum alpha-fetoprotein useful for predicting recurrence and mortality specific to hepatocellular carcinoma after hepatectomy? A test based on propensity scores and competing risks analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov;19(12):3687-96.
17. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Dec;31(4):302-8.
18. Tyson GL, Duan Z, Kramer JR, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Level of α -fetoprotein predicts mortality among patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):989-94.
19. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jul 21;149(2):61-71.
20. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul;30(1):37-47.

21. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med.* 2014 Apr;11(4):e1001624.

Tabela 1. Tratamentos ofertados em pacientes diagnosticados com ou sem rastreio.

Tratamento ofertado	Grupo screening	Grupo controle	Total
Transplante	6 (40%)	14 (10,4%)	20
Ressecção	1 (6,7%)	10 (7,4%)	11
PEI (injeção percutânea de etanol)	2 (13,3%)	7 (5,2%)	9
TACE (quimioembolização transarterial)	3 (20%)	39 (28,9%)	42
Sorafenibe	1 (6,7%)	23 (17%)	24
Suporte	2 (13,3%)	42 (31,1%)	44
Total	15	135	150

Tabela 2. Estadiamento e propostas terapêuticas.

	Grupo screening	Grupo controle
Número de pacientes	15	135
Compatibilidade com Critérios de Milão	11 (73,3%)	35 (25,9%)
BCLC em estadiamento inicial	11 (73,3%)	34 (25,19%)
Tratamento com intuito curativo	9 (60%)	31 (22,96%)
Transplante	6 (40%)	14 (10,37%)

Tabela 3. Análise univariada dos preditores de mortalidade.

Variável	Risco relativo	IC 95%	p-value
Albumina	0,728	0,496-1,069	0,105
Alfafetoproteína ≥ 400 ng/dL	2,888	1,337-6,240	0,009
Ascite	1,852	0,989-3,468	0,054
Bilirrubina Total ≥ 2 mg/dL	2,018	1,052-3,868	0,040
Cirrose	0,552	0,195-1,558	0,262
Creatinina	1,070	0,398-2,880	0,893
Diagnóstico em estágios iniciais	0,239	0,109-0,523	0,000
Estadiamento da cirrose (Child-Pugh)	1,181	0,992-1,407	0,062
Esteatose	0,464	0,143-1,512	0,203
Etiologia	0,950	0,743-1,214	0,681
Gênero masculino	0,954	0,370-2,454	0,921
Idade	1,001	0,989-1,014	0,818
INR	0,865	0,287-2,610	0,797
Invasão vascular	1,910	0,834-4,377	0,126
Lobo direito acometido	1,153	0,895-1,487	0,270
Lobo esquerdo acometido	1,160	0,927-1,453	0,194
Metástase	1,098	0,263-4,585	0,898
Número de lesões	1,067	0,972-1,171	0,173
ECOG Performance Status	1,719	1,337-2,211	0,000
Diagnóstico por rastreio	0,040	0,001-2,420	0,124
Tamanho das lesões	1,005	0,994-1,015	0,383
Tratamento inicial com intuito curativo	0,313	0,144-0,680	0,003
Varizes esofágicas	0,619	0,305-1,260	0,169

Tabela 4. Análise multivariada dos preditores de mortalidade.

Variável	Risco relativo	IC 95%	p-value
Alfafetoproteína ≥ 400 ng/dL	3,660	1,639-8,174	0,002
Bilirrubina total ≥ 2 mg/dL	2,402	1,162-4,964	0,018

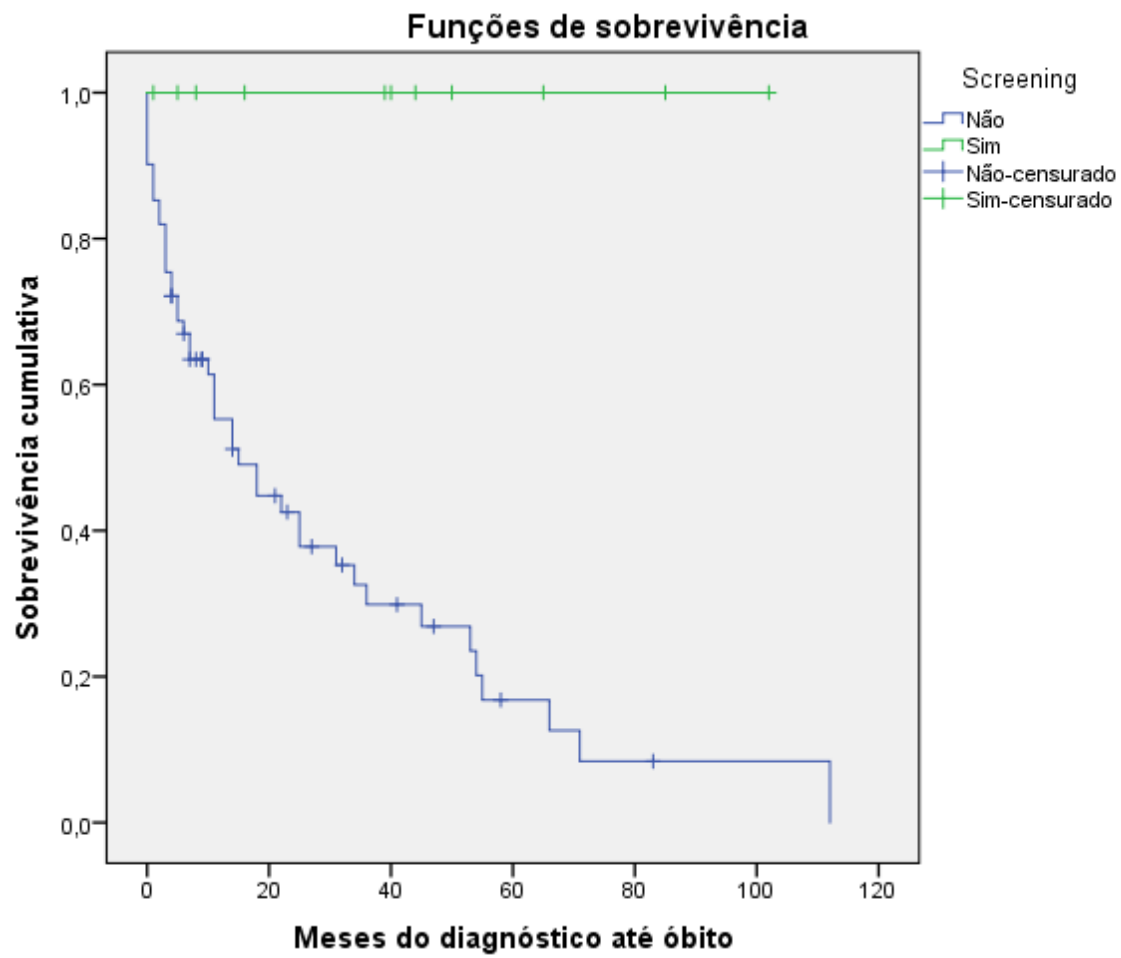


Figura 1. Morte por todas as causas em pacientes diagnosticados com ou sem rastreio.