



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOSÉ MANUEL PIRES BEATO COELHO

***CARCINOMA HEPATOCELULAR.
CARATERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO NUM
SERVIÇO HOSPITALAR***
ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTRENTEROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR LUIS FILIPE FURTADO SOARES TOMÉ**

MARÇO DE 2012



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

*Casuística do Carcinoma Hepatocelular. Caracterização de
Uma População internada num Serviço Hospitalar*

José Manuel Pires Beato Coelho

Março 2012

Índice

Índice.....	1
Abreviaturas.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	5
Keywords.....	6
Introdução.....	7
Objectivo.....	10
Material e Métodos.....	11
Resultados.....	44
Discussão.....	49
Conclusão.....	56
Bibliografia.....	57
Agradecimentos.....	63
Anexo.....	64

Abreviaturas

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

AFP – alfafetoproteína

BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC - carcinoma hepatocelular

CLIP – Cancer of the Liver Italian Program

CP – Child-Pugh

IPA – Injecção percutânea de Álcool

IRA – Insuficiência Renal Aguda

PS – performance status

RC – ressecção cirúrgica

RFA – ablação por radiofrequência

RM – ressonância magnética

TACE – quimioembolização arterial

TC – tomografia computadorizada

VHB – vírus da hepatite B

VHC –vírus da hepatite C

Casuística do Carcinoma Hepatocelular. Caracterização de uma população internada num Serviço Hospitalar

José Coelho ¹; Luís Tomé^{2,3}; Carlos Sofia^{2,4}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

²Professor Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

³Unidade de Transplantação Hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

⁴ Director do Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

Resumo

O Carcinoma hepatocelular é actualmente a sexta neoplasia maligna mais frequente no mundo e a terceira causa mais frequente de morte relacionada com neoplasias malignas. É ainda o maior responsável pela mortalidade de doentes cirróticos, ocorrendo em 80% dos casos neste contexto. Os procedimentos diagnósticos e terapêuticos que lhe estão associados estão cada vez mais estandardizados constituindo guidelines subscritos pelas mais importantes associações internacionais para Estudo do Fígado.

Objectivos

Pretende-se a criação de uma base de dados sobre carcinoma hepatocelular, onde esteja reunida todas as informações essenciais, permitindo um seguimento mais sistematizado destes doentes. Expõem-se também informações de doentes que foram relevantes para a sua constituição.

Metodologia

Fez-se uma análise do panorama actual do conhecimento do hepatocarcinoma na literatura científica e recolheram-se os dados de um grupo de 14 doentes de forma a definir as

informações que deveram estar presentes na base de dados. Fazendo uso do programa FileMaker®, que permite criação de bases de dados podendo-se proceder a modificações sem perda de dados antigos, criou-se um conjunto de layouts e adicionaram-se os dados dos referidos doentes.

Resultados

Criou-se assim uma base de dados constituída por layouts dedicados ao hepatocarcinoma. Depois da identificação do doente envolvido colhem-se dados sobre o método que permitiu a descoberta da neoplasia. As informações necessárias para o estadiamento proposto pelo grupo de Barcelona (BCLC) designadamente o performance status, o Child-Pugh, os dados fundamentais da morfologia e da localização do tumor bem como elementos sobre a invasão vascular ou a presença de metástases são recolhidos de modo sistemático. Anotam-se igualmente dados definidores da hepatopatia subjacente.

As modalidades terapêuticas possíveis são depois dissecadas. Assim existe um layout para eventuais ressecções cirúrgicas; um outro para transplante hepático e suas complicações; ainda um outro para os procedimentos ablativos percutâneos. Para uma eventual quimoembolização bem como para a utilização de inibidores das quinases existem layouts com campos apropriados que permitem recolher dados sobre as eficácia e os correspondentes efeitos adversos. Termina-se com um layout dedicado ao seguimento geral dos doentes. Nela foram implementadas as informações dos doentes que serviram para a melhorar e adaptar à realidade do serviço hospitalar.

Conclusão

Conseguiu-se com este trabalho fazer uma base de dados sobre carcinoma hepatocelular que pretende tornar o seu seguimento mais sistematizado e as decisões mais correctas. Fez-se

ainda uma casuística dos doentes cujas informações contribuíram para a formação da base de dados.

Palavras Chave

Carcinoma hepatocelular, estadiamento, diagnóstico, hepatopatia, terapêutica, base de dados, casuística

Abstract

Hepatocellular Carcinoma is the sixth most frequent neoplasia in the world and the third cause of death from malignant neoplasia. It is also the number one cause of death in cirrhotic patients, occurring in 80% of these patients. The associated diagnosis and therapeutic procedures are becoming more standardized and constitute guidelines endorsed by the most important international associations for the Study of Liver.

The objective of this work is to create a database on hepatocellular carcinoma, in which are assembled all of the essential data of this tumor, allowing a systematized follow-up of these patients. It also discloses relevant information from patients used in the database constitution.

An analysis from the current knowledge of hepatocellular carcinoma in the scientific literature was conducted and data was collected from 14 patients, in order to define the relevant information to be included in the database. Making use of the Filemaker® software, that allows the creation of databases and their modification without loss of previous data, it was created a group of layouts and added the information of the patients.

In this manner, we created a database formed by several layouts dedicated to hepatocellular carcinoma. After the identification of the patient, we collect information on the method that enabled the discovery of the tumor. Using a systematized methodology, we collected the data

needed for staging with the Barcelona Clinic Liver Cancer classification, namely performance status, Child-Pugh, crucial morphological and location specifics of the tumor, as well as vascular invasion and metastatic disease. It is also registered the defining information of underlying liver disease.

The therapeutic modalities are then described. Accordingly, there is a layout for surgery, another one for liver transplantation and its complications and another one for ablative procedures. The transarterial chemoembolization as well as the use of the multikinase inhibitor, Sorafenib, have data fields about their effectiveness and complications in the corresponding layouts. The final layout is designated to the patient general follow up. In the database, we implemented patient information that helped to improve the database itself and also to adapt it to the reality of hospital service

In conclusion, we created a database on hepatocellular carcinoma with the objective of a uniform follow up of the patients and to contribute for more correct therapeutic decisions. We also analyzed the data of the patients whose information contributed to the development of this database.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, staging, diagnoses, chronic liver disease, treatment, database, material

A.Introdução

1. Prevalência

O CHC é a principal neoplasia maligna do fígado, sendo responsável por cerca de um milhão de mortes anuais. Em qualquer parte do mundo o sexo masculino tem maior probabilidade de desenvolver CHC, sendo a quinta neoplasia mais comum nos homens e a segunda causa de morte, enquanto que nas mulheres é a sétima neoplasia mais comum e sexta causa de morte²⁹. A idade média de aparecimento é entre os 50 anos e os 60, sendo que em regiões da África sub-sariana a idade média se situa nos 33 anos²⁹. No ocidente dada a elevada prevalência de HCV é previsível um aumento do CHC nos próximos anos.

2. Factores de risco

A presença de cirrose independentemente da etiologia toma destaque no desenvolvimento do hepatocarcinoma. Desta forma, qualquer patologia que conduza ao desenvolvimento de cirrose constitui um factor de risco³⁰. Dentro destes tomam destaque a infecção pelos vírus B e VHC. A incidência anual de hepatocarcinoma num portador de VHB é de 0,5% ao ano sendo que este valor sobe para 2,5% ao ano no caso de haver cirrose⁴. Provavelmente o VHB relaciona-se com o CHC pela indução de oncogenes específicos, enquanto que o VHC estará mais relacionada com o grau de inflamação e necrose³⁰. Assim perante um doente com VHC o risco de desenvolvimento de CHC é significativamente maior no contexto de uma cirrose, situando-se este entre 2% e 8% ao ano. Os restantes factores de risco são o abuso crónico de álcool, a hemocromatose, défice em alfa-1-antitripsina e qualquer situação que leve a cirrose. Uma cirrose compensada constitui por si um risco de 4% ao ano de desenvolver CHC³⁰.

3. Apresentação

Os doentes que desenvolvem CHC são habitualmente assintomáticos. Pode ocorrer uma descompensação de uma cirrose previamente estável ou nalguns casos os doentes podem queixar-se de dores no hipocôndro direito, perda ponderal ou massa palpável ou até síndromes paraneoplásicas²⁹.

4. Diagnóstico

Para o diagnóstico temos que ter em conta que as lesões altamente suspeitas de serem CHC são aquelas que apresentam hipervascularização arterial e washout venoso. Uma associação a uma elevação da AFP aumenta ainda mais a suspeita. Assim o diagnóstico deve seguir as guidelines da AASLD de 2010, sendo que afirmam que uma lesão com mais de 1 cm e com características típicas de hepatocarcinoma numa TC ou numa RM não necessitam de mais estudo. Caso essa lesão não tenha características inequívocas deve-se fazer outro estudo de imagem que não tenha sido executado ou realizar uma biopsia. Caso a biopsia seja negativa deve-se fazer um seguimento da lesão de 6 em 6 meses. Uma AFP superior a 400 mcg/L considera-se provavelmente diagnóstica de CHC, no entanto não se usa na vigilância de doentes de alto risco⁹.

5. Estadiamento e terapêuticas

O prognóstico tumoral deve ter em conta o estágio, a função hepática e a existência de sintomas¹⁰. Neste sentido o BCLC é o estadiamento que actualmente melhor representa estes

aspectos. Permite uma estratificação por quatro níveis e associa posteriormente, tendo em conta variáveis de prognóstico independentes, uma proposta terapêutica²². Esta tem em conta os tratamentos existentes para o CHC, com intuito curativo temos a ressecção hepática, o transplante e as técnicas ablativas como a radiofrequência a injeção percutânea de álcool e o uso de micro-ondas. As terapêuticas paliativas são a quimioembolização, o uso do sorafenib e a terapêutica de suporte.

Pretende-se assim reunir esta informação numa base de dados a aplicar nos doentes.

B. Objectivos

Os comportamentos diagnósticos, as regras de estadiamento e as consequências terapêuticas estão bem codificadas parecendo acessíveis a uma abordagem sistemática. O seguimento e as tomadas de decisões no que concerne os doentes com CHC são facilitados por um acesso a toda a informação referente à neoplasia num único espaço. Os objectivos deste trabalho resumem-se a dois pontos fundamentais. O primeiro passa por uma análise da literatura e das guidelines mais actuais sobre o CHC, associada à recolha de dados de doentes com CHC internados num Serviço Hospitalar, de forma a eger os elementos fundamentais a estarem presentes numa base de dados. O segundo passa pela criação da base de dados sobre CHC e a sua implementação no Serviço Hospitalar.

C. Materiais e métodos

1. Introdução

Fez-se uma análise da literatura científica actual acerca da temática do CHC. Após esta recolheram-se dados de doentes com CHC e conjugando ambas as informações fez-se uma selecção das informações mais importantes a estar presentes na base de dados.

Utilizou-se posteriormente o programa FileMaker Pro 9.0v3 (Copyright 1984-2007 FileMaker, Inc. All Rights Reserved) para constituir uma base de dados sobre CHC, fazendo-se uma sistematização das informações. Este programa permite uma grande customização, sendo que também é possível alterar as informações nele presentes sem que com isso se percam os dados já inseridos. Tal é particularmente útil no campo da medicina onde a evolução do conhecimento médico é constante.

2. Os layouts

A base de dados é constituída por 11 layouts diferentes que estão apresentados mais adiante que a seguir se apresentam.

2.1. A identificação (figura 1)

O primeiro layout refere-se à identificação do doente.

O diagrama apresenta um formulário de identificação organizado em seções. No topo direito, há um campo 'Contacto'. Abaixo dele, uma linha contém cinco campos: 'Nome', 'Apelido', 'Sexo', 'DtN' e 'Raça'. À esquerda, há um campo 'Prof'. No centro, um bloco contencional agrupa os campos 'Residência', 'Código' e 'Local'. Na base, outro bloco contencional agrupa os campos 'Enf' e 'Processo'.

Fig. 1. Layout identificação

2.2. O diagnóstico

2.2.1. Sintomas

Os doentes com CHC não têm geralmente sintomas, podendo ocorrer por vezes uma descompensação de uma cirrose até então compensada²⁹.

Outros sintomas ocorrem tipicamente no contexto de um CHC avançado. Assim um doente pode apresentar-se com dor abdominal localizada nos quadrantes superiores, uma massa palpável, saciedade precoce ou perda de peso²⁹. Menos frequentes são a presença de febre, icterícia obstrutiva, hemoperitoneu por rotura, diarreia, dor óssea e síndromes paraneoplásicas (hipoglicémia, eritrocitose pela produção de eritropoietina, hipercalcémia e diarreias aquosas)²⁹. Há também descrição de múltiplas alterações cutâneas.

2.2.3. Diagnóstico

A forma de diagnosticar está apresentada na discussão. Ressalva-se a necessidade do uso de uma TC com contraste ou uma RM com características típicas de CHC, e nos casos em que não determinam esse diagnóstico com certeza a aplicação de uma biópsia^{4,10,29}.

2.2.4. O papel actual da alfafetoproteína

A AFP era usada tipicamente em conjunto com a ecografia para vigilância dos doentes de elevado risco, mas com o conhecimento que o seu uso aumenta os custos e os falsos positivos, actualmente faz-se vigilância somente com uso da ecografia⁴. O seu interesse consiste em após o diagnóstico estar estabelecido, avaliar as várias modalidades terapêuticas e eventual recidiva.

2.2.5. Layout referente ao diagnóstico (figura 2)

O estudo que primeiro detectou o nódulo suspeito tem destaque permitindo-se uma breve descrição da lesão. Segue-se a descrição dos sintomas. Pode-se ainda fazer uma melhor descrição das lesões no espaço dedicado à imagiologia. Há também espaço para caracterização histológica quer diagnóstica quer sequência de terapêutica.

Diagnóstico carcinoma hepatocelular

Data diagn <input type="text"/>	
Diagn Inicial <input type="text"/> (1.Eco; 2.CT; 3RM; 4. Histologia)	
AFP <input type="text"/>	<input type="text"/>
Sintomas <input type="text"/>	(1.dor 2.massa palpável 3.hemoperitoneu 4.febre 5.perda de peso)
Outros sintomas	<input type="text"/>
Imagiologia	
<input type="text"/>	
Histologia Hist.N <input type="text"/>	
Hist.cirrose <input type="text"/>	Confirma <input type="text"/>
Difer (B;M) <input type="text"/>	Marg pos <input type="text"/>

Fig. 2 – layout diagnóstico do CHC

2.3. Metástases (figura 3)

A presença de metástases na altura do diagnóstico ocorre em 10 a 20% dos doentes²⁹. Os locais mais comuns são os pulmões, ossos, supra-renal e gânglios intra-abdominais. As metástases cerebrais ocorrem mais raramente. A existência de metástases ocorrem mais em CHC com mais de 5 cm. Na sua detecção a PET parece ser a que tem melhor sensibilidade.

No entanto esta sensibilidade perde-se em lesões menores do que 1 cm e o risco de falsos positivos tornam o seu uso incerto. Assim a detecção de metástases faz-se essencialmente com uso da TC, RM bem como da cintigrafia óssea^{15,29}.

Possibilita-se a descrição imagiológica das metástases e data em que foram detectadas. E no fim há espaço para referir outras metástases que não estão descritas no layout.

Metástases

Data de detecção inicial <input type="text"/>			
		Data	Descrição
Intraabdominais	<input type="checkbox"/>	CT <input type="text"/>	<input type="text"/>
Pulmonares	<input type="checkbox"/>	CT <input type="text"/>	<input type="text"/>
SNC	<input type="checkbox"/>	CT <input type="text"/>	<input type="text"/>
Ósseas	<input type="checkbox"/>	Cint <input type="text"/>	<input type="text"/>
Cutâneas	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>			

Figura 3 – Layout metástases

2.4. Estadiamento

2.4.1. Conceitos convencionais para estadiamento. Caso particular do fígado

Um sistema de estadiamento é uma parte essencial no estudo de qualquer neoplasia maligna, já que nos fornece uma ideia quanto ao prognóstico, e é uma ferramenta no sentido de definir um possível tratamento. Na maioria das neoplasias sólidas o estadiamento resume-se aos critérios morfológicos do tumor, fornecido pelo estadiamento TNM. No entanto o fígado reveste-se de uma particularidade que altera por completo os conceitos prognósticos convencionais já que a gravidade da hepatopatia subjacente condiciona ela própria o prognóstico⁷.

2.4.2. Estadiamento convencional

A parte do T do TNM está exemplificada na figura 4. O N1 é a presença de nódulos regionais e o M1 de metástases.

Tx	Tumor primário não acessível
T0	Sem evidências de tumor primário
T1	Tumor solitário sem invasão vascular
T2	Tumor solitário com invasão vascular ou múltiplos sem invasão vascular, nenhum >5cm
T3a	Múltiplos tumores >5 cm
T3b	Tumor único ou múltiplos envolvendo um dos ramos principais da veia porta ou da veia hepática
T4	Invasão directa de outros órgãos que não a vesícula biliar ou o peritoneu visceral

Figura 4 – parte T do TNM no CHC

O OKUDA tem em conta para além do tamanho tumoral, a quantidade de ascite e os valores de albumina e bilirrubina. No entanto apresenta como grande limitação a inexistência de referências a existência de metástases ou invasão vascular⁷.

O CLIP combina as características do tumor como a morfologia macroscópica, presença ou ausência de trombose da veia porta bem como o nível de AFP com o nível de cirrose (Child-Pugh). O CLIP tem em relação ao OKUDA e ao TNM uma melhor capacidade de prever a sobrevida particularmente em doente que são sujeitos a tratamentos não cirúrgicos, no entanto à semelhança desses estadiamentos não tem em linha de conta o estado físico do doente⁷.

O French prognostic classification baseia-se em 5 factores prognósticos, o Karnofsky performance status, a bilirrubina superior a 2,9 mg/dl, fosfatase alcalina 2 vezes superior ao normal, AFP acima de 35 ng/mL e a presença ecográfica de obstrução portal. Tem no entanto uma baixa performance como forma de estadiamento não se recomendando o seu uso⁵.

2.4.3. Conceitos da escola de Barcelona

O prognóstico tumoral deve ter em conta características morfológicas do tumor, a função hepática e a existência de sintomas relacionados com o tumor^{4,5,11}. Nesta perspectiva o estadiamento que melhor relaciona estes factores é o BCLC.

O BCLC foi escolhido para ser aplicado nos trials terapêuticos de CHC constituindo-o como a referência dos estadiamentos^{4,10}. Apresenta a capacidade de definir grupos de doentes associando-os a terapêuticas através do continuum da doença⁴. Assim o BCLC relaciona o

prognóstico da doença directamente com a proposta terapêutica, dando linhas orientadoras acerca do tratamento a seguir^{4,5}.

2.4.4. Descrição de BCLC

a. Conceitos fundamentais

A estratificação BCLC faz-se em quatro grupos, podendo considerar-se que o estágio muito precoce ou 0 que se inclui no estágio A (precoce), o B (intermédio), C (avanzado) e D (tardio). A estratificação nestes quatro estádios faz-se tendo em conta o estado geral do doente que nos é dado pelo performance status da ECOG, as características tumorais e a função hepática definida pelo Child Pugh.

b. Performance status

O Performance Status mostra como o dia a dia do doente é afectado pelos sintomas do tumor. É o principal factor prognóstico^{11,33}.

Vai do 0 em que o doente não tem qualquer limitação, 1 em que o doente já é incapaz de actividade mais intensa que previamente lhe era possível, 2 em que é capaz de cuidados pessoais e se mantém activo por mais de meio dia, 3 em que já só consegue alguns cuidados pessoais como a higiene e está acamado mais de meio dia e finalmente o 4 em que o doente depende inteiramente de terceiros e está acamado. Na estratificação BCLC o Performance Status é uma componente essencial na distinção entre o estágio A e B e o C e D. Para um doente se considerar no estágio A ou no B tem de obrigatoriamente ter um Performance

Status de 0. Um Performance Status de 1 ou 2 implica inclusão no estágio C e superior a 2 no estágio D¹⁰.

c. As características tumorais

Para se considerar um estágio A o tumor tem de ser único independentemente do seu tamanho ou serem até 3 nódulos cada um com menos de 3 cm.

Caso seja multinodular constitui critério para pertencer ao estágio B, se houver invasão portal ou metastização ganglionar ou à distância estamos perante um estágio C. Para o Estádio D os critérios da morfologia tumoral não entram em linha de conta^{10,11}.

d. Função hepática

O Child Pugh permite-nos uma avaliação simples e fiável da função hepática do doente. Tem 3 componentes com valores específicos, a bilirrubina, o INR e a albumina. Estes valores conjuntamente com a avaliação dos níveis de ascite e encefalopatia permitem a criação de um score de 5 a 15 e conseqüente distribuição pelos CP A (5-6), B (7-9) ou C (10-15). A forma como se procede ao cálculo pode ser observada na tabela 1. Em termos de estadiamento a importância do CP baseia-se no conhecimento se estamos perante uma função hepática muito afectada (CP C) ou não, já que, neste caso e independentemente das restantes variáveis, o doente passa imediatamente para um estágio de BCLC D^{4,11,22}. O CP de A ou B tem pouco significado na estratificação BCLC.

Pontos	1	2	3
Albumina	>3,5	3,5-2,8	<2,8
INR	1-3	4-6	>6
Bilirrubina	<2	2-3	>3
Ascite	ausente	leve	Moderada
Encefalopatia	ausente	I-II	III-IV

Tab. 1. Child - Pugh

e. A estratificação

A estratificação BCLC faz-se por 4 estádios. O A é o estágio precoce (inclui o estágio 0 ou muito precoce), o B é o estágio intermédio, o C é o avançado e o D o terminal. A sua estratificação tem em conta os factores discutidos em cima.

- Estádio A – único ou menos de 3 nódulos com menos de 3 cm cada, sem invasão local ou à distância, CP de A ou B e PS de 0.
- Estádio B – multinodular sem invasão local ou à distância, CP de A ou B e PS 0.
- Estádio C – invasão portal ou metastização à distância ou PS de 1 ou 2.
- Estádio D – CP de C ou PS acima de 2.

2.4.5. Layout estadiamento

O layout do estadiamento é constituído por 4 campos diferentes.

- Campo 1 (figura 5) – dedicado ao PS bem como ao CP, sendo que neste caso dá-se possibilidade de definir as 5 variáveis que o constituem. Há ainda referência à creatinina para avaliação da função renal.

Child-Pugh e Performance Status

Asct <input type="text"/>	Alb <input type="text"/>	INR <input type="text"/>	Performance status <input type="text"/> Child-Pugh <input type="text"/>
EPS1 <input type="text"/>	BT <input type="text"/>	Cre <input type="text"/>	

Fig.5. campo child-pugh e performance status

- Campo 2 (figura 6) – descrevem-se as características tumorais que nos permitem fazer a estratificação BCLC. Há ainda referência a ressecabilidade do tumor já que este mesmo no estágio A pode estar localizado numa região que impossibilita a sua ressecção.

Características tumorais

Solitário <input type="text"/>	Eixo maior <input type="text"/>	Segmento <input type="text"/>
<4nód, cada um <3cm <input type="text"/>	Multinodular <input type="text"/>	Dim maior nódulo <input type="text"/>
Ressecável <input type="text"/>	Invasão portal <input type="text"/>	Met distância <input type="text"/>

Fig.6. características tumorais

- Campo 3 (figura 7) – comorbilidades.

Comorbilidades

ITU	<input type="checkbox"/>	Ins. Cardíaca	<input type="checkbox"/>	Ins renal	<input type="checkbox"/>
DM	<input type="checkbox"/>	Pneumonia	<input type="checkbox"/>	Pert Bac Exp	<input type="checkbox"/>
Demência	<input type="checkbox"/>	Sepsis	<input type="checkbox"/>	Outras	<input type="text"/>

Fig. 7. Comorbilidades

- Campo 4 (figura 8) – com uso das informações dos campos anteriores define-se o estadiamento BCLC e proposta terapêutica correspondente.

BCLC	<input type="checkbox"/>
Decisão terapêutica	<input type="checkbox"/> (1.Res; 2.Trans; 3.QE; 4. Abla)

Fig. 8. estadiamento e decisão terapêutica

2.5. A Hepatopatia

2.5.1. Cirrose

O CHC desenvolve-se tipicamente no contexto de uma hepatopatia crónica, sendo que a maioria devem-se a hepatites B ou C crónicas¹⁵. Há que destacar que praticamente todas as cirroses são um substrato favorável ao desenvolvimento de CHC, sendo que numa cirrose compensada o risco é de 4% ao ano³⁰.

2.5.2. Infecção a VHB

O risco de uma pessoa infectada com VHB de vir a desenvolver CHC é 100 vezes superior aos não infectados^{4,11}. O VHB induz oncogenes específicos e assim o desenvolvimento de CHC não tem relação directa com o grau de inflamação ou necrose³⁰. No entanto há que ter em atenção que esta informação não invalida que o risco de desenvolvimento de um CHC no contexto de uma hepatite B, é maior caso haja cirrose do que na sua ausência. O génotipo do VHB também tem implicações no risco já que o genótipo C tem um maior risco que o B, e o D um maior risco que o A⁴. Um aspecto a ter em conta é a resolução da hepatite aguda, já que a não evolução para cronicidade reduz o risco embora este não volte aos níveis prévios à infecção¹⁰. O uso de interferão nos doentes com VHB reduz o risco de desenvolvimento de CHC^{4,10,11}.

2.5.3. Infecção a VHC

A hepatite C tem a particularidade de que o CHC se desenvolve quase que exclusivamente em doentes com cirrose ou fibrose muito avançadas, ocorrendo tipicamente 20 a 30 anos após a infecção²⁷. É também mediante esta informação e com o conhecimento das infecções com VHC que foram ocorrendo que se prevê um aumento da incidência do CHC nos próximos anos nos Estados Unidos. Já na Europa dado que o pico de infecções por VHC se deu mais cedo a incidência de CHC está a tingir um plateau¹¹. A incidência de CHC situa-se nestes doentes em 2% a 8% ao ano⁴. Pensa-se que o CHC ocorre no contexto de um elevado turnover celular induzido pela inflamação subjacente à infecção como VHC. O prognóstico do CHC relaciona-se com o grau de inflamação, sendo que esta situação é explicada pelo

maior stress oxidativo. Há indicações ainda não confirmadas que o genótipo 1b apresenta um pior prognóstico do que os restantes³⁰.

O tratamento de forma a prevenir a evolução para cronicidade ou no caso desta já estiver presente, evitar a evolução para cirrose parece reduzir a incidência de CHC. No entanto este efeito deixa de ocorrer uma vez que a cirrose esteja estabelecida⁴.

2.5.4. O caso especial do HIV no VHC

O HIV tem particularidades nos infectados com vírus da hepatite C bem como da hepatite B, uma vez que acelera a progressão da doença hepática e quando se desenvolve cirrose já há um risco aumentado de CHC. Para além de que os doentes com CHC num contexto de uma infecção por HIV têm tipicamente uma doença mais agressiva⁴.

2.5.5. Outras causas

As restantes causas de CHC incluem a hemocromatose, sendo que o risco é 20 vezes superior, com uma incidência de 4% ao ano³⁰. O alcoolismo crónico tem a capacidade de não só aumentar o risco de forma individual como também actuar sinergicamente nos doentes com hepatite B ou C. O défice de alfa 1 antitripsina também se relaciona com um risco aumentado sendo que não se dá obrigatoriamente no contexto de cirrose. Há também indicações de como a cirrose biliar primária e a hepatite autoimune aumentam o risco. A diabetes mellitus também tem sido relacionada mas ainda não há estudos que estabeleçam uma relação clara^{4,10,11,30}.

2.5.6. Layout hepatopatia

O primeiro campo do layout dedicado é à hepatopatia em si, e o segundo a comorbilidades que se relacionam directamente com a hepatopatia.

- Campo 1 (figura 9) – Há um espaço dedicado aos vírus B e C onde se classifica o genótipo do vírus. Há também referência ao tratamento e a eventual resolução. Outro espaço de relevo é o dedicado ao consumo etílico, interessando saber se o doente está em abstinência ou qual o consumo. Aproveita-se este campo para referir o MELD do doente.

Natureza		Outra																
<input type="checkbox"/>	1.CA; 2.B; 3.C; 4.Wil; 5.PBC; 6.Hemo; 7,Outra	<input type="text"/>																
<table border="1"><thead><tr><th></th><th>Gen</th><th>Data Dg</th><th>Tratprévio</th><th>Resol</th></tr></thead><tbody><tr><td>VHC</td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr><tr><td>VHB</td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr></tbody></table>					Gen	Data Dg	Tratprévio	Resol	VHC	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	VHB	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Gen	Data Dg	Tratprévio	Resol														
VHC	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
VHB	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
Alcool			HIV															
Abst	<input type="text"/>	Desde	<input type="text"/>	Cons. Act	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>												
MELD	<input type="text"/>																	

Fig.9. campo referente à hepatopatia

- Campo 2 (figura 10) - disfunção hepática.

No passado				
Ascite	PBE	Varizes	EPS	Icte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fig. 10. campo sobre comorbilidades relacionadas com hepatopatia

3.Modalidades terapêuticas

3.1 Segundo a Estratificação BCLC

1. O BCLC permite fazer uma atribuição de um tratamento consoante os estádios. Nos estádios B, C e D o tratamento proposto faz-se com as informações já definidas sendo que o B aponta para o uso de quimioembolização, o C para o uso de Sorafenib e o D para medidas de suporte^{9,10,11,12,21,22}.

2. As terapêuticas curativas para o estágio A dependem essencialmente dos níveis de bilirrubina e pressão portal bem como da existência de doenças concomitantes. Para uma melhor compreensão desta estratificação observe-se a figura 4.

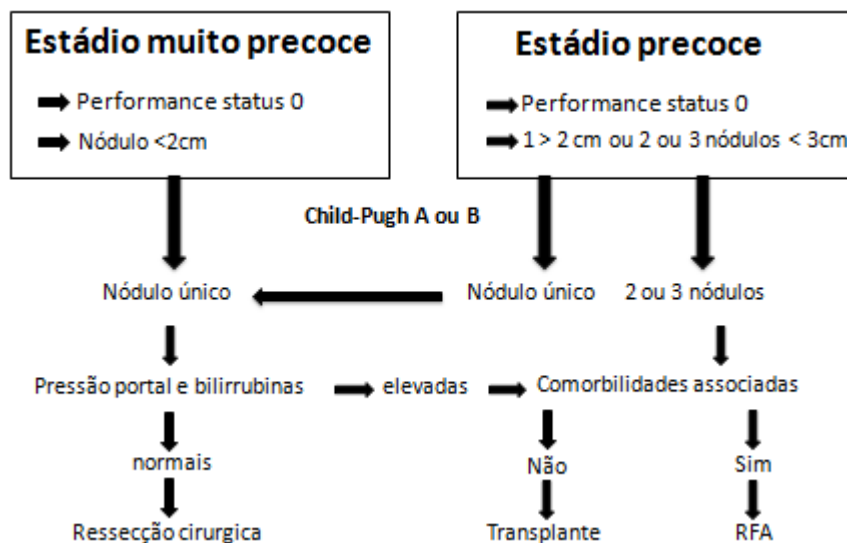


Fig. 4. estratificação BCLC estágio 0 e A

3.2. Ressecção cirúrgica

3.2.1. A perspectiva da ressecção acolhida em BCLC

A RC constitui uma das propostas terapêuticas com fim curativo a usar no CHC em estágio precoce, em doentes que tenham doença hepática em fase inicial^{8,10}. Nos casos de haver cirrose, a RC tem melhores resultados caso se verifique ausência de hipertensão portal e níveis de bilirrubina inferiores a 1 mg/dl⁴. Estes factores estão presentes no algoritmo BCLC em que a indicação para RC consiste num CHC solitário ou até três com menos de 3 cm cada e que apresentem pressão portal e níveis de bilirrubina normais^{4,11,22}. Evidentemente que o tumor deve ter uma localização propícia que não implique uma exérese demasiado extensa.

3.2.2. A questão das dimensões

Não existe um tamanho limite para uma proposta de ressecção curativa embora seja claro que a RC num fígado cirrótico está limitada a menos de um quarto do parênquima funcionante.

Os tumores de maiores dimensões associam-se mais vezes a invasão vascular embora esta não seja uma regra absoluta¹². Em regra doentes com CHC de diferentes dimensões e que não tenham invasão vascular têm uma probabilidade de sobrevida semelhante.

Um CHC de grandes dimensões numa pessoa que mantém uma função hepática normal significa que após a ressecção do tumor o fígado que permanece terá à partida boas hipóteses de se manter suficiente¹².

3.2.3. A questão da hipertensão portal e da bilirrubina

A existência de hipertensão portal é uma contraindicação à cirurgia^{4,22}. Como tal no campo dedicado à RC destaca-se a presença de sinais indicadores de hipertensão arterial como a presença de ascite ou varizes esofágicas. A presença de um valor de plaquetas inferior a 100 000 associado a esplenomegália indicia a presença de hipertensão portal⁴. Não se recomenda uma RC caso a bilirrubina total esteja acima de 1 mg/dl.

3.2.4 Embolização da veia porta.

É uma técnica adjuvante usada nos casos em que é previsível a realização de uma ressecção maior de parênquima hepático⁸. Baseia-se na promoção de uma hipertrofia hepática que permita ao doente manter uma reserva hepática adequada após a ressecção.

As desvantagens que se observam nesta técnica são que pode possivelmente promover um crescimento acelerado do tumor. No entanto esta limitação é ultrapassada pela embolização de todos os vasos que vascularizam o tumor. Nesta perspectiva tem sido proposto o uso concomitante de TACE. Outros riscos desta intervenção são segundo o aumento da pressão portal com consequente hemorragia por varizes esofágicas²⁶.

As indicações para realizar uma embolização da porta consistem nos doentes com boa reserva hepática, e que seja previsível ficarem com menos de 20% do volume de fígado no fim da ressecção, e nos que apresentam cirrose e se prevê uma redução para menos de 40%⁸.

3.2.5. Layout ressecção cirúrgica

Este layout está dividido em 3 campos que abordam assuntos diferentes dentro da ressecção cirúrgica.

- Campo 1 (figura 11) – aborda o estado do doente antes da cirurgia. Conforme discutido interessam os valores de bilirrubina total e plaquetas bem como da presença de hipertensão portal, nomeadamente a existência de varizes esofágicas. A função hepática é avaliada também mediante o valor de INR e do Quick Test. Há ainda espaço para função renal.

Data ressecção

Na altura da ressecção

Evidência hipertensão portal	<input type="text"/>	Plaquetas	<input type="text"/>
Presença ascite	<input type="text"/>	Presença varizes	<input type="text"/>
Bilirrubina T	<input type="text"/>	Creat	<input type="text"/>
		Quick	<input type="text"/>
		Valor INR	<input type="text"/>

Fig. 11. Campo informações pré-operatórias

- Campo 2 (figura 12) –informações específicas da cirurgia.

Nome Cirurgião	<input type="text"/>		
Embolização portal prévia?	<input type="checkbox"/>		
Tipo cirurgia	<input type="checkbox"/>	(1.Um; 2.Vários segmentos; 3.Lobect dir; 4.Lobect esq)	
Sobreviveu à cir	<input type="checkbox"/>	Reop?	<input type="checkbox"/>
		Data alta	<input type="text"/>
Comentários cirurgia	<input type="text"/>		

Fig.12. campo informações cirurgia

- Campo 3 (figura 13) – informações sobre recidiva.

Recidiva	
Recdv	<input type="checkbox"/>
	Data de recidiva <input type="text"/>
Descrição das lesões	<input type="text"/>

Fig.13 – Campo para recidivas

3.3. Transplante

3.3.1. Vantagem do transplante e Critérios de Milão

O transplante em CHC que tenham menos de 5 cm ou até 3 nódulos com menos de 3 cm cada, apresentam uma sobrevida semelhante a transplantes em patologias benignas (75%). Estes constituem os critérios de Milão, fundamentais para elegibilidade para transplante hepático²³.

Estudos realizados no espaço entre 1987 e 2001 revelaram uma melhoria da sobrevida após transplante hepático que foi de 25% a cinco anos para 61%. Em contraste a sobrevida dos transplantes por causas não malignas manteve-se sempre em 71% o que indica que a melhoria na sobrevida dos transplantes por CHC se deveu a uma melhor selecção de doentes do que propriamente a melhoria das técnicas³⁶. Outros critérios mais alargados têm sido experimentados mas os critérios de Milão são aqueles que permanecem válidos³⁴.

3.3.2. MELD

MELD é um sistema que mede de forma fiável a mortalidade a curto prazo na doença hepática. O MELD é estabelecido avaliando a bilirrubina, creatinina e INR estabelece um valor que vai ser usado na definição de prioridade da lista de transplantes¹⁶. É atribuído arbitrariamente uma classificação de 22 no MELD de doentes com CHC no estágio II do TNM, e por cada três meses em lista de espera adicionam-se mais pontos dado o risco aumentado de 10% de mortalidade³⁶. Doente abaixo do estágio II não recebem pontos extra.

3.3.3. Técnicas de ponte e downstaging

A TACE pode ser usada não só neste sentido como também para fazer um downstaging de doentes que tendo já ultrapassado os critérios de Milão podem desta forma continuar em lista, o que pode ocorrer em até um quarto dos doentes. A RFA e a IPA também podem ser usadas como terapêuticas de ponte para o transplante³⁴. Já o uso da RC revelou uma pior sobrevida bem como maior mortalidade operatória no próprio transplante. Neste sentido a ideia de uso da RC seria como forma de abordagem do CHC e caso não houvesse resolução da doença partir-se-ia para um transplante de salvação³⁴.

3.3.4. Seguimento

O seguimento a dar aos doentes pós transplante deve ser com uso de imagiologia cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos seguidos de análise imagiológica anual. Deve-se fazer também a determinação da AFP caso esta estivesse inicialmente elevada, fazendo-se a determinação cada 3 meses durante 2 nos seguido de 6 em 6 meses³⁴.

3.3.5. Layout transplante

Está dividido em dois campos principais. Um dedicado às características próprias do transplante e um segundo dedicado às complicações do transplante.

- Campo 1 (figura 14) – Dá-se também espaço para o conhecimento de que técnicas de ponte foram usadas. A parte seguinte dedica-se a características específicas do transplante como a quantidade de unidades de sangue e plasma que foram necessárias

transfundir no doente, se o dador era isogrupal já que a sua incompatibilidade está associada a um maior risco de mortalidade¹. Também há espaço para o tempo de isquémia fria que segundo é um importante factor de risco, não devendo ultrapassar as 12 horas¹.

	Admissão em lista	<input type="text"/>	
QE prévia	<input type="text"/>	Ablação prévia	<input type="text"/>
Data transplante	<input type="text"/>	MELD	<input type="text"/>
Isogrupal	<input type="text"/>	Temp Isq fria	<input type="text"/>
U Gvs trans	<input type="text"/>	U Plas transf	<input type="text"/>
	Alta Cuidados Intensivos	<input type="text"/>	

Fig. 14. campo técnica transplante

- Campo 2 (figura 15) – Complicações precoces do transplante³⁷. Destacam-se as complicações biliares, vasculares e infecciosas, podendo-se descrever as mesmas. Há ainda espaço para a avaliação de necessidade de novas intervenções.

Vasculares	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Biliares	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Infecciosas	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Recidiva? <input type="checkbox"/>		Reoperado <input type="checkbox"/>
		Retransplantado <input type="checkbox"/>
Sobreviveu	<input type="checkbox"/>	Data domicilio <input type="text"/>

Fig. 15. complicações do transplante

3.4. Técnicas ablativas

3.4.1. Técnicas ablativas como terapêutica do CHC

A ablação percutânea é uma técnica com potencial curativo que ganha especial destaque no contexto de um carcinoma hepatocelular.

3.4.2. Características técnicas da RFA

Há várias técnicas de ablação percutânea sendo que a ablação por radiofrequência (RFA) e a injeção percutânea de álcool (IPA) são as que têm maior utilização⁶. Há 3 tipos de electrodos usados na RFA, dois destes contém agulhas retraídas que quando usadas assumem

a configuração de uma sombrinha ou de uma “árvore de natal” (varetas) e um outro tem um electrodo único²⁵.

3.4.3. Indicações para ablação

Os candidatos são doentes com um performance status de 0 associado a um nódulo solitário menor que 5 cm ou até 3 nódulos com menos de 3 cm⁴. O CP tem de ser A ou B e podem existir doenças associadas ou hipertensão portal. Os melhores resultados são obtidos em lesões com menos de 2 cm, sendo que não se recomenda a aplicação da RFA ou da IPA para lesões com mais de 5 cm¹¹. Lesões superiores a 2 cm, a RFA tem melhores resultados do que a IPA⁶.

3.4.4. Complicações

Em termos de complicações ambas as técnicas são habitualmente bem toleradas, sendo que a RFA tem maior taxa de complicações (0,6% e 8,9%) do que a IPA²⁵. As complicações que podem ocorrer são derrame pleural, hemoperitoneu, metastização cutânea e pleural bem como outras como abscesso hepático, pneumotorax e trombose da veia porta^{6,25}.

3.4.5. Controlo terapêutico

É consensual que o controlo terapêutico se faz com uso dos valores de AFP bem como pelo controlo imagiológico da captação de contraste em fase arterial⁶. Este faz-se idealmente um mês depois do fim das sessões e posteriormente a cada 3 meses durante 2 anos e fazendo-se o seguimento anualmente a partir dos 2 anos⁶.

3.4.6. Layout técnicas ablativas dividido em 3 campos.

- Campo 1 (figura 16) – Há também espaço para revelar valor de AFP para comparação rápida com valores no controlo terapêutico. No caso de uso da RFA há espaço para definir se se usou electrodo único ou varetas.

AFP prévia	<input type="text"/>	Data AP	<input type="text"/>
Tipo	<input type="text"/>	(1.Alcool; 2.RF)	
Alcool.Vol	<input type="text"/>	RF	<input type="text"/>
Número sessões	<input type="text"/>	(1,Varetas;2.Único)	

Fig.16. Campo sobre técnica ablativa

- Campo 2 (figura 17) – local dedicado a eventuais complicações. Há ainda uma parte dedicada à necessidade de intervenção cirúrgica.

Complicações			
Dores impt	<input type="text"/>	Metastização	Cutânea <input type="text"/> peritoneal <input type="text"/>
Derr pleural	<input type="text"/>	Outras complicações	<input type="text"/>
Hemoperitoneu	<input type="text"/>	Cirurgia para tratar	<input type="text"/>

Fig.17. Complicações das técnicas ablativas

- Campo 3 (figura 18) – Dedicado ao controlo terapêutico. Dá-se ainda a possibilidade de colocar múltiplos valores de AFP para verificar evolução.

Controlo terapêutico

data AFP				
AFT posterior				

Captação contraste

CT 30 dias	Data TC	CT 90 dias	Data TC
<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
CT 180 dias	Data TC	CT 360 dias	Data TC
<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

Fig.18. controlo terapêutico

3.5. Quimioembolização arterial

3.5.1. Características da TACE

A TACE foi estabelecida como o tratamento standard do CHC multinodular sem metastização e com função hepática conservada^{4,22,31}. Esta ideia baseia-se no facto de apesar de inicialmente o tumor ter uma vascularização essencialmente com origem na veia porta, dada a sua grande actividade angiogénica acaba por ter uma vascularização proveniente da artéria hepática. Uma invasão ainda que mínima da veia porta indica baixa tolerância à TACE, apesar de estudos actuais contradizerem esta afirmação³¹.

Os agentes usados na quimioembolização são a doxirrubicina, epirrubicina, cisplatina, mitomicina C e mitoxantrona sendo que não há um agente que se superiorize aos restantes³¹. Estes agentes podem ser usados isolados ou associados entre eles. Actualmente existe a

hipótese de se usarem microsferas libertadoras dos agentes quimioterápicos com uma libertação mantida ao longo do tempo³¹.

3.5.2. Factores que influenciam a TACE

A escolha do agente a usar na TACE é um dos factores que afecta o potencial sucesso da técnica². A utilização de microcateteres permite uma supra-selecção dos vasos com a vantagem sobre a abordagem lobar de permitir um maior efeito tumoricida, menos efeitos secundários e a capacidade de aceder a vasos mais pequenos que não estejam na dependência das artérias hepáticas². A isquémia do tumor aparenta ter uma grande importância sendo que a escolha do agente quimioterápico é secundária e parece não ter grande influência na sobrevida.

O número de sessões que vão ser realizadas é definida pela quantidade de parênquima hepático normal que vai ser atingido com a TACE. O espaçamento temporal entre as sessões situa-se habitualmente em 2 a 4 semanas²⁰. A presença de envolvimento bi-lobar pode implicar a embolização de toda a artéria hepática.

O efeito terapêutico é avaliado através da análise de dois parâmetros. Deve-se verificar uma redução nos marcadores tumorais associada a estudo imagiológico com TC ou RM que confirmem a existência de áreas de necrose e redução do tumor²⁰. É importante que a avaliação pós TACE tenha em linha de conta a existência de necrose tumoral e não apenas a redução global do tamanho do tumor⁴.

3.5.3. Efeitos secundários

Os efeitos secundários da TACE consistem em náuseas, vômitos, IRA e depressão da medula óssea bem como febre, dor abdominal e algum grau de ileus paralítico⁴. Também há o risco de se desenvolverem abscessos hepáticos e de ocorrer rotura e conseqüente hemoperitoneu².

3.5.4. Layout TACE

O layout é constituído por 3 campos principais. Um dedicado à técnica usada, outro às complicações e um último dedicado ao controlo terapêutico.

- Campo 1 (figura 19) – Avalia-se a função hepática através de variáveis como a ascite, albumina, test de Quick, encefalopatia e bilirrubina total. Esta avaliação termina com a demonstração do CP.

O formulário, delimitado por uma caixa verde, contém os seguintes campos de entrada:

- data QE
- C pugh
- Asc
- ESP
- Albm
- BiIT
- Qck
- Agente usado (1.Doxi; 2.Epi; 3.Cisp)
- Dose

Fig.19. TACE

- Campo 2 (figura 20) –Dedicado a complicações. Avalia-se ainda a função renal, as plaquetas, eritrócitos e enzimas hepáticas com destaque da evolução que ocorre desde a realização da TACE até 2 dias, depois tempo de alta previsível.

	Início	Resolução		D0	D2
Náuseas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Creatinina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vómitos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Gbs	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dores Abd	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Plaq	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Febre	<input type="text"/>	<input type="text"/>	AST	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EPS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	ALT	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Faleceu na sequência				<input type="text"/>	

Fig.20. complicações TACE

- Campo 3 (figura 21) – Controlo terapêutico

	Data2	Valor		Data	Valor
AFP	<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Data	Diametro		Data	Diametro
Maior Nod	<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>

Fig.21. controlo terapêutico

3.6. Sorafenib

3.6.1. Descrição sorafenib

O Sorafenib é um inibidor de multikinases. Baseado num estudo fase II que revelou uma sobrevida de 9,2 meses e um tempo para a progressão de 5,5 meses realizou-se um estudo fase III, o SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) que revelou uma sobrevida de 10,7 meses contra os 7,9 meses no placebo e um tempo para progressão de 5,5 meses contra 2,8 meses no placebo^{3,4,17}. Apesar dos resultados serem modestos eles têm significado

estatístico, tendo sido o Sorafenib aprovado em 2007 como terapêutica para o CHC avançado que não têm indicação para RC, transplante, RFA ou TACE.

3.6.2. Doses e complicações

A dose de sorafenib deve ser 400 mg duas vezes por dia, sendo a toma 1 hora antes das refeições ou então 2 horas após as refeições^{2,17}. Pode haver necessidade de reduzir a dose para 400 mg uma vez por dia ou inclusivamente interromper a administração do sorafenib para controlar os efeitos adversos. Os efeitos secundários mais comuns são fadiga, diarreia, perda de peso, anorexia, dor abdominal, reacção palmo plantar, descamação da pele, alopecia, hipertensão arterial e isquémia miocárdio²⁷. 20% dos doentes a tomar sorafenib acabam por desenvolver pelo menos um destes efeitos secundários²⁷.

3.6.3. Layout dedicado a tratamento com sorafenib

- Campo 1 (figura 22) – Data de início, dose usada e CP do doente na altura do início do tratamento.

Sorafenib

Data início <input type="text"/>	Dose usada <input type="text"/>
----------------------------------	---------------------------------

Child P

Fig.22. início de tratamento com sorafenib

- Campo 2 (figura 23) – Efeitos secundários do Sorafenib, destacando-se qual a atitude seguida perante estes e quando finalizaram. Dado tratar-se de um tratamento aplicado em doentes com doença avançada, coloca-se também a data de falecimento.

Efeitos secundários

	Início sint	Red dose	Interrupção	Fim do sint
Astenia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Náuseas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vómitos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diarreia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Acidentes vasc	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HTA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cutâneos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Data falecimento

Fig.23. Efeitos secundários do Sorafenib

3.7 Seguimento (figura 24)

Com uma componente dedicada aos estudos imagiológicos de controlo que o doente vai fazendo que permite uma breve descrição dos achados. Tem também um campo dedicado aos tratamentos já efectuados, e às queixas apresentadas. Termina com um campo dedicado a valores de provas hepáticas, de coagulação, creatinina e AFP.

Imagiologia		
Exame	Data	Descrição imagiologia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Tratamento já efectuado		
Ressecção	<input type="checkbox"/>	RFA <input type="checkbox"/>
Transplante	<input type="checkbox"/>	QE <input type="checkbox"/>
		Sorafenib <input type="checkbox"/>

Queixas

Data	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Albumina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Brb total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ALT	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AST	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
INR	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Creat	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AFP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Plaq	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Fig. 24. Seguimento

E. Resultados

Introduzi 14 doentes internados com diagnóstico de CHC na base de dados. Apresenta-se em baixo as características fundamentais da sua hepatopatia, do próprio tumor, estadiamento e tratamento. Fazem-se ainda comentários acerca de casos específicos que são necessários para melhor caracterizar a doença. No fim há espaço para uma caracterização global do CHC nesta população.

- **Sexo masculino 75 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Cirrose Alcoólica	C/7,6	multinodular	3	D	Suporte

- **Sexo masculino 58 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Cirrose Alcoólica	C	multinodular	3	D	Suporte

- **Sexo masculino 68 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Cirrose Alcoólica	B/13	multinodular	1	C	Suporte

- **Sexo masculino 64 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Hepatite C	A	Único 30 mm Segmento V	0	A	Transplante

- **Sexo Feminino 36 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
TC	Não fez	Colangite Esclerosante primária	A/614	2 nódulos, um com 50 mm	0	A	Transplante

NOTA: neste caso específico a identificação dos nódulos deu-se na sequência de uma septicémia na qual foi realizada uma TC abdominal. Do transplante resultou uma colangite dois meses depois da realização do mesmo e que aguarda resolução.

- **Sexo masculino 51 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Hepatite B e Alcoolismo crónico	A/9257	Único 43 mm Segmento IV	0	A	RFA + Transplante

NOTA: dada proximidade do limite dos critérios de Milão, optou-se neste doente por fazer como terapêutica de ponte uma RFA.

- **Sexo masculino 58 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
TC	Confirmado CHC	Cirrose Alcoólica	A/4,4	3 nódulos com menos de 3 cm Invasão da porta?	0	A?	Não definido

NOTA: Este caso apresentava inicialmente o diagnóstico dos 3 nódulos todos cumprindo o critério de BCLC A. No entanto num segundo exame imagiológico detectou-se uma trombose da porta, ficando na dúvida saber se tinha origem maligna ou benigna. Como tal até se confirmar esta situação não se definiu nenhum tratamento.

- **Sexo masculino 61 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Confirmado CHC	Cirrose Alcoólica	A/15	2 nódulos 24 e 22 mm (segmentos VII e V)	0	A	Transplante

NOTA: apresentou como sintoma prévio ao diagnóstico perda de peso.

- **Sexo masculino 62 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
RM	Confirmado CHC	Cirrose Alcoólica	A/1,3	Único 57 mm Segmento IV	0	A	Micro-ondas

NOTA: neste caso a RM não apontava para um diagnóstico de CHC, apontando no sentido de um adenoma. Após realização da biopsia verificou-se tratar-se de um CHC. Aplicou-se como técnica ablativa as micro-ondas.

- **Sexo Feminino 59 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Hepatite B	A/25,5	Único 30 mm Segmento III	0	A	Ressecção Cirúrgica

NOTA: a RC consistiu numa lobectomia esquerda. A cirurgia decorreu sem qualquer complicação.

- **Sexo masculino 90 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Cirrose Alcoólica	B/48	Multinodular	4	D	TACE prévia

NOTA: trata-se de um doente que foi internado por rutura de CHC com hemoperitoneu. Tinha no passado uma TACE da qual não havia qualquer informação.

- **Sexo feminino 69 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP/AFP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Cirrose Alcoólica	B/21441	multinodular	2	D	TACE prévia

NOTA: esta senhora apresentava-se com o diagnóstico de CHC desde 1998, tendo realizado TACE numa data desconhecida. A informação que foi possível apurar foi que num controlo imagiológico em 2006 não se encontravam vestígios de doença activa. Abandonou as consultas de seguimento em 2007. Apresentou-se na Urgência por prolapso hemorroidário tendo-se constatado a presença de icterícia. Após realização de ecografia abdominal verificou-se a presença de múltiplos nódulos hepáticos, o maior com 12 cm. Fez tratamento de suporte tendo falecido durante o internamento.

- **Sexo masculino 66 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
Ecografia	Não fez	Cirrose Alcoólica	A/6,7	Único 27 mm Invasão vascular	0	C	TACE

- **Sexo masculino 67 anos**

Diagnóstico Inicial	Biopsia	Hepatopatia	CP	Características tumorais	PS	BCLC	Tratamento
TC	Confirmou CHC	Cirrose Alcoólica	B/21	multinodular	0	B	TACE

1. Características globais do CHC

1.1 Child-Pugh

A	B	C
8 doentes	4 doentes	1 doente

1.2 Performance Status

0	1	2	3	4
9 doentes	1 doente	1 doente	2 doentes	1 doente

2.3 Características tumorais

Único	<3nódulos com <3cm	multinodular	Invasão vascular	N1,M1
5 doentes	3 doentes	6 doentes	3 doentes	0

1.3 BCLC

A	B	C	D
6 doentes	1 doente	3 doentes	3 doentes

2. Tratamento realizado

Ressecção cirúrgica	Transplante Hepático	Transplante + RFA	RFA	TACE	Sorafenib	Medidas Suporte
1 doente	3 doentes	1 doente	2 doentes	2 doentes	0	3 doentes

F. Discussão

Dadas as características do trabalho alguns temas estão apresentados nos materiais e métodos, já que foram fundamentais para a constituição da base de dados.

1. A importância de uma abordagem sistematizada

Esta recolha de dados salientou na óptica do autor a importância que a base de dados terá no futuro, uma vez que muitos dados importantes encontravam-se dispersos por processos nem sempre organizados e outras informações não se encontravam disponíveis. Passa-se agora à discussão de características pertinentes dos casos analisados.

2. Uma doença com poucos sintomas

Os doentes com CHC geralmente não apresentam sintomas excepto os relacionados com a hepatopatia subjacente²⁹. Perante um doente com uma hepatopatia compensada e que descompensa deve-se pensar na possibilidade da existência de um CHC. Esta descompensação pode estar relacionada com a invasão por parte do tumor para a veia porta ou pela criação de um shunt arterio-venoso por parte do tumor²⁹. Os sintomas surgem tipicamente num CHC avançado²⁹. Dentro dos casos observados apenas um dos doentes apresentava como sintoma relacionado com o CHC perda ponderal. Os restantes doentes eram assintomáticos.

3. screening

3.1. O papel da ecografia

A vigilância dos doentes em risco de desenvolverem CHC faz-se através da realização de ecografia a cada 6 meses. A detecção de nódulos com mais de 1 cm implica o uso de outro meio imagiológico para melhor caracterização, enquanto que caso tenham menos de 1 cm prossegue-se a sua vigilância ecográfica⁴.

3.2. O papel da AFP

Actualmente a AFP não é usada para a vigilância dos doentes com risco de desenvolverem CHC, isto porque para além de não melhorar a taxa de detecção ainda aumenta o número de falsos positivos⁴.

4. Diagnóstico

4.1. A confirmação diagnóstica

As guidelines da AASLD 2010 definem que lesões que sejam observadas numa ecografia e tenham menos de 1 cm devem ser reavaliadas cada 3 meses⁴.

No caso de se descobrir um nódulo com mais de 1 cm o modo de actuar é o seguinte²⁹:

1. Faz-se um estudo com TC com contraste ou uma RM. Caso num destes estudos surja uma fase arterial hipervascular e um atraso no washout, tem-se o diagnóstico de CHC.
2. Caso o estudo acima descrito não seja esclarecedor, deve-se realizar um estudo imagiológico distinto do prévio ou optar-se pela realização imediata de uma biopsia.
3. Se se realizou um segundo estudo de imagem que não permitiu esclarecer a etiologia do nódulo então deve-se fazer uma biopsia.

4.2. Papel da BH

Um dos pontos de destaque nas guidelines da AASLD é que a biopsia apenas deve ser realizada caso os meios imagiológicos não sejam esclarecedores em tumores com mais de um cm⁴.

No entanto conforme se observa nos resultados houve vários doentes em que apesar dos meios imagiológicos definirem a presença de características de CHC se optou pela realização de biopsia. Este facto é explicado pelo facto dos tratamentos propostos serem de grande agressividade, nomeadamente o transplante hepático, não se justificando de forma alguma a sua aplicação em doentes com patologia benigna. No transplante hepático aconselha-se a realização de biopsia para confirmar a existência de CHC³⁶.

4.3. O lugar da AFP no diagnóstico

A sensibilidade da AFP varia entre 39% e 65% e a sua especificidade entre 76 e 94%¹⁵. Apesar de níveis superiores a 400 mcg/L em doentes de alto risco serem diagnósticos de CHC¹⁰, a verdade é que conforme se verifica nos resultados, o CHC pode ser detectado sem que haja qualquer aumento da AFP. Estima-se que em 40% dos casos o CHC cursa sem aumento da AFP²⁹. Outro dado importante é que há aumento da AFP noutras doenças malignas mas também em patologia benigna como é o caso das hepatites víricas²⁹.

5. Hepatopatia

A grande maioria dos CHC surge no contexto de uma hepatopatia crónica, falando de um valor que se situa entre os 70% e os 90% de todos os doentes¹¹. Este facto confirma-se com os dados recolhidos, já que todos os doentes apresentavam doença hepática subjacente.

6. Estadiamento

6.1. BCLC e a importância do Performance Status

A maioria dos doentes encontrava-se num estágio BCLC A o que revela a capacidade de diagnosticar o CHC cada vez mais precocemente.

A sua estratificação não levanta quaisquer dúvidas a partir do momento em que se encontra familiarizado com os procedimentos necessários. No entanto há questões que têm de ser abordadas e que podem ser observadas nalguns casos observados. Desde logo como já explicado o PS assume uma importância fundamental nomeadamente na distinção entre CHC potencialmente curável com doença incurável. O PS consiste na forma como o tumor afecta o estado físico do doente^{4,11,22}. Esta questão deve ser bem destacada já que, conforme demonstrado nos resultados, um dos diagnósticos foi realizado no contexto de uma septicémia. Caso o PS fosse aplicado sem ter em conta a relação com o tumor, esta doente receberia um valor de 3 ou 4 o que a levaria para um tratamento apenas de suporte. A verdade é que conforme se verifica o PS real era de 0 e foi possível a aplicação de uma terapêutica potencialmente curativa (transplante hepático).

5.3. A inutilidade da distinção Child Pugh A ou B.

O CP é também um caso a analisar no BCLC, já que a distinção que apenas interessa é saber se o doente se encontra num estágio C ou não. A distinção A e B não tem qualquer interesse na estratificação BCLC. Embora não se tenha encontrado nenhum caso levanta-se a seguinte questão: pode um doente com um nódulo único de 2 cm mas que apresenta um CP C ser afastado em definitivo de uma proposta curativa como por exemplo de um transplante? Esta questão segundo o BCLC não se coloca já que o CP de C coloca o doente num estágio D e como tal propõe-se terapêutica de suporte. Um estudo em que se transplantaram 13 doentes num estágio BCLC D obtiveram-se sobrevidas idêntica aos transplantados com BCLC A,

explicando que os critérios de Milão foram aplicados em ambos e a única diferença era a existência de doença hepática mais avançada⁹.

5.4. Invasão vascular

Dois casos observados apresentavam invasão portal mas de forma distinta. Um dos casos havia invasão directa do tumor às veias hepáticas. Tratava-se de um doente de 62 anos que segundo o BCLC teria uma classificação C, isto apesar de apresentar boa função hepática, um PS 0 e um nódulo único de 57 mm. O algoritmo apontava para um tratamento com sorafenib que apenas acresce alguns meses de sobrevida. Neste caso temos todo o exemplo de como a medicina deve ter uma abordagem individualizada, servindo as guidelines como orientação. A este doente especificamente foi-lhe oferecida a possibilidade de executar uma ablação por micro-ondas, sendo que os dados preliminares revelaram que teve sucesso apesar do tamanho do nódulo. A observação da aplicação de micro-ondas tornou clara a necessidade de acrescentar esta hipótese à base de dados, já que inicialmente esta técnica não era aplicada. O outro caso refere-se a um doente de 58 anos que apresentava dois nódulos (23 mm e 26 mm nos segmentos IV e VI), PS 0 e CP A. Foi feita a proposta de transplante hepático no entanto após outro estudo imagiológico detecta-se trombose da veia porta. Esta trombose não estava descrita previamente, e se fosse de origem maligna um doente que apresentava um BCLC A com potencial curativo, passa a apresentar um estágio C com proposta para Sorafenib. A grande questão passa por saber se se deve proceder a uma biopsia à trombose para esclarecimento do caso ou se se assume como sendo maligna e reformula-se o tratamento. Este caso encontrava-se ainda em discussão clínica.

6. Tratamento

6.1. Transplante

A grande arma terapêutica que o transplante hepático representa no contexto de um CHC é que numa única intervenção retira-se todo o tumor bem como resolve-se o problema da doença hepática subjacente²⁴.

Conforme se observa nos resultados, um dos doentes realizou uma RFA previamente ao transplante hepático. Esta acção está de acordo com o uso de técnicas de ponte para impedir que os Critérios de Milão sejam ultrapassados, dado que a taxa de dropout a um ano varia entre 12% e 38%²⁴. Pode-se usar a TACE, a RFA ou até mesmo a RC, no entanto esta última revelou piores resultados no transplante subsequente. Assim sempre que é previsível que um doente vá ultrapassar durante o tempo que aguarda por dador, os Critérios de Milão, aconselha-se o uso de uma técnica de ponte. Apesar do uso disseminado desta estratégia a verdade é que em termos de impacto global na sobrevida não existem dados que demonstrem indubitavelmente a utilidade desta estratégia³⁶.

6.2 Ressecção cirúrgica

A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição para doentes com tumores solitários, sem evidência imagiológica de invasão vascular, sem hipertensão portal e com uma boa função hepática^{4,11}. O valor da bilirrubina assume interesse pois acima de 1 mg/dl não se recomenda a execução de uma RC⁴. O tamanho do nódulo não é considerado para a RC pois desde que não haja invasão vascular a probabilidade de sobrevida é semelhante independentemente do deste, embora seja previsível que quanto maior, maior será a probabilidade de invasão vascular¹². No entanto a interpretação dada a este factor não está bem definida pois há quem considere que um BCLC A tem que ter nódulo único menor que 5 cm³⁵

Como se pode observar nos resultados apresentados apenas um dos doentes fez uma RC, isto apesar de 6 doentes terem indicações conforme a estratificação BCLC para RC. A verdade é que no BCLC não se tem em conta a ressecabilidade ou não das lesões, e como tal destes doentes 5 não apresentavam condições anatómicas para realizar uma RC.

6.3 Técnicas ablativas e quimioembolização

A RFA baseia-se na criação de uma corrente de alta frequência que gera temperaturas elevadas o que conduz à destruição do tecido circundante⁶. Já a IPA vai conduzir a uma isquémia e consequente fibrose por coagulação da micro vascularização tumoral⁶.

A génese da TACE é expor o tumor a concentrações elevadas de agentes de quimioterapia associando a oclusão da vascularização tumoral, havendo uma exposição mínima do parênquima hepático não afectado²⁰.

Conforme se observa nos resultados um dos casos diz respeito a um doente com um nódulo único no segmento IV com 57 mm. Este nódulo apresentava invasão vascular, e embora o BCLC apontasse para uso de Sorafenib, optou-se por fazer uma técnica ablativa recentemente introduzida no Hospital. Trata-se do uso de micro-ondas que consiste na aplicação de um eléctrodo que emite micro-ondas no tecido tumoral promovendo a sua destruição.

6.4 Sorafenib e tratamento de suporte

Três doentes devido ao estado avançado de doença apenas foi proposto tratamento de suporte. O Sorafenib conforme já descrito tem indicação para doentes em estágio BCLC C, sendo que segundo os estudos melhora a sobrevida de 7,9 meses para 10,7 meses⁴. Na secção anterior relata-se o caso de um doente com indicação para Sorafenib mas que realizou ablação por micro-ondas. Um exemplo da forma como se deve aplicar os conhecimentos médicos de forma individualizada, usando as guidelines como orientação.

7. Conclusões

O CHC é uma neoplasia maligna que tem os seus procedimentos diagnósticos e terapêuticos bem definidos. Não se justifica a dispersão de dados nem a utilização de diferentes meios para armazenamento destes. Com este trabalho analisou-se a literatura científica e mediante esta elegeram-se os campos mais significativos do CHC a estar presentes numa base de dados. A análise dos doentes internados num Serviço Hospitalar permitiu complementar a base de dados tornando-a mais completa. Permitiu ainda confirmar que as guidelines são isso mesmo, linhas orientadoras e que o médico deve sempre tomar a decisão com base no maior benefício do doente.

Pretende-se que esta base de dados sirva para um acesso mais fácil das informações fundamentais para os doentes com CHC.

Para além do interesse científico que a base de dados apresenta, espera-se também que os próprios doentes beneficiem desta, havendo um melhor acompanhamento destes e uma maior facilidade na tomada de decisões fulcrais. O uso do programa FileMaker® permite que a evolução da medicina esteja sempre presente, não havendo o risco de se perderem dados.

Propõem-se ainda a realização de trabalhos científicos idênticos a este noutras áreas da medicina.

Bibliografia

1. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Calne RY, O'Grady J, Pichlmayr R, Neuhaus P, Otte JB, Hoeckerstedt K, Bismuth H (2000) Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study *Lancet*; 356: 621–27
2. Antoch G, Roelle G, Ladd SC, Kuehla H, Heusner TA, Sotiropoulos GC, Hilgard P, Forsting M, Verhagen R (2011) Selective and sequential transarterial chemoembolization: Survival in patients with hepatocellular carcinoma doi:10.1016/j.ejrad.2011.09.010
3. Arrondeau J, Mir O, Rouquette PB, Coriat R, Ropert S, Dumas G, Rodrigues M, Rousseau B, Blanchet B, Goldwasser F (2011) Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma DOI 10.1007/s10637-011-9764-8
4. Bruix J, Sherman M (2010) Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update, AASLD practice guidelines
5. Camma C, Dimarco V, Cabbibo G, Latteri F, Sandonato L, Parisi P, Enea M, Attanasio M, Galia M, Alessi N, Licata A, Latteri MA, Craxi A (2008) Survival of patients with Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems, *Aliment Pharmacol Ther* 28, 62–75

6. Curley SA, Stuart KE, Schwartz JM, Carithers RL (2011) Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection, thermal ablation, and cryoablation UpToDate

7. Curley SA, Barnett CC, Abdalla EK (2011) Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma UpToDate

8. Curley SA, Barnett CC, Abdalla EK (2011) Surgical resection for hepatocellular carcinoma UpToDate

9. D'Avola D, Inarrairaegui M, Pardo F, Rotellar F, Marti P, Bilbao JI, Cuesta AM, Benito A, Alegre F, Mauleón E, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B (2011) Prognosis of Hepatocellular Carcinoma in Relation to Treatment Across BCLC Stages. *Ann Surg Oncol* 18:1964–1971

10. El-Serag H (2011) Current concepts: Hepatocellular Carcinoma *The New England Journal of Medicine*; 365:1118-27

11. Forner A, Llovet JM, Bruix J (2012) Hepatocellular carcinoma DOI:10.1016/S0140-6736(11)61347-0

12. Forner A, Reig ME, Lope CR, Bruix J (2010) Current Strategy for Staging and Treatment: The BCLC Update and Future Prospects *Seminars Liver Disease*; 30:61-74

13.Fortier AB, Lapointe R, Perreault P, Bouchard L, Layrargues GP (2010) Transcatheter Arterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma as a Bridge to Liver Transplantation: A Retrospective Study, International Journal of Hepatology, Article ID 974514, 7 pages

14.Gervais DA, Arellano RS (2011) Percutaneous Tumor Ablation for Hepatocellular Carcinoma, AJR; 197:789 –794

15.Gomaa AI, Khan SA, Leen ELS, Waked I, Taylor-Robinson SD (2009) Diagnosis of hepatocellular carcinoma, World J Gastroenterol; 15(11): 1301-1314

16.Herlt M, Cosimi AB (2005) Liver Transplantation for Malignancy, The Oncologist; 10:269–281

17.Keating GM, Santoro A (2009) Sorafenib A Review of its Use in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Drugs 69 (2): 223-240

18.Kim SE, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Young-Hwa Chung, Lee YS, Suh DJ (2011) Applicability of the BCLC staging system to patients with hepatocellular carcinoma in Korea: analysis at a single center with a liver transplant center, The Korean Journal of Hepatology;17:113-119

19.Lencioni R, (2010) Loco-Regional Treatment of Hepatocellular Carcinoma HEPATOLOGY 52:762-773

20. Lencioni R, Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, Martin RCG, O'Grady E, Real MI, Vogl TJ, Watkinson A, Geschwind JFH (2011) Transcatheter Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): Technical Recommendations Cardiovasc Intervent Radiol DOI 10.1007/s00270-011-0287-7
21. Livraghi T, Mäkisalo H, Line PD (2011) Treatment options in hepatocellular carcinoma Today, Scandinavian Journal of Surgery 100: 22–29
22. Llovet JM, Fuster J, Bruix J (2004) The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Liver Transpl; 10: S115–S120
23. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RTP, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, Bhoori S, Lee SG (2007) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Annals of Surgical Oncology 15(4):1001– 1007
24. Merchant N, David CS, Cunningham SC (2011) Early Hepatocellular Carcinoma: Transplantation versus Resection: The Case for Liver Resection, International Journal of Hepatology, Article ID 142085, 7 pages
25. Minami Y, Kudo M (2011) Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review International Journal of Hepatology, Article ID 104685, 9 pages
26. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G (2009) Current management strategy of hepatocellular carcinoma, World J Gastroenterol; 15(26): 3210-3216

27. Rossi L, Zoratto F, Papa A, Iodice F, Minozzi M, Frati L, and Tomao S (2010) Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma *World J Gastrointest Oncol.* 2(9): 348–359

28. Sala M, Forner A, Varela M, MD; Bruix J (2005) Prognostic Prediction in Patients with Hepatocellular Carcinoma, ; *Semin Liver Dis.*;25(2):171-180

29. Schwartz JM, Carithers RL (2011) Clinical features and diagnosis of primary hepatocellular carcinoma UpToDate

30. Schwartz J, Carithers R (2011) Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma UpToDate

31. Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF, Krishnan S, Salem R, Venook AP (2010) Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement, *HPB*, 12, 313–320

32. Sirivatanauksorn Y, Tovikkai C (2011) Comparison of Staging Systems of Hepatocellular Carcinoma *HPB Surgery*, Article ID 818217, 7 pages

33. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH (1993) Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study, *Br. J. Cancer*; 67, 773-775

34. Tanwar S, Khan SA, Grover VPB, Gwilt C, Smith B, Brown A (2009) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol*; 15(44): 5511-5516

35. Torzilli G, Donadon M, Marconi M, Palmisano A, Fabbro DD, Spinelli A, Botea F, Montorsi M (2008) Hepatectomy for Stage B and Stage C Hepatocellular Carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer Classification, Arch Surg. 143(11):1082-1090

36. Tsoulfas G, Curley SA, Abdalla EK, Barnett CC, Hertl M (2011) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma UpToDate

36. Verdonk RC, van den Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB. (2007) Liver transplantation: an update. Neth J Med 65(10):372-80.

37. Zhang ZM, Guo JX, Zhang ZG, Jiang N, Zhang ZY, Pan LJ (2011) Therapeutic options for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma, World J Gastroenterol 17(13): 1685-1689

Agradecimentos

A realização desta Tese de Mestrado teve o contributo de várias pessoas às quais não poderia deixar de agradecer:

Desde logo ao Exmo. Sr. Professor Doutor Luís Filipe Furtado Soares Tomé, pela constante disponibilidade para a orientação científica do trabalho bem como pelo inestimável contributo para a sua realização. O Professor captou o meu interesse quando tive a oportunidade de frequentar as suas aulas práticas da Unidade Curricular de Patologia Médica I (Gastroenterologia), revelando-se um dos melhores mestres que tive durante a minha formação académica. É igualmente um dos médicos pelos quais tenho maior consideração e todo um exemplo para as gerações futuras de médicos.

Agradeço a todo o Serviço de Gastroenterologia bem como da Unidade de Transplantação Hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pela constante disponibilidade aquando da recolha de dados dos doentes internados nesses locais.

Agradeço aos meus pais e à minha irmã pelo incentivo que sempre deram e pelo apoio constante.

Agradeço também à Margarida porque o teu contributo para este trabalho foi maior do que possas imaginar.

E não podia deixar de agradecer aos meus amigos, Ana Maria, Ana Raquel, João Mota, e Lisete Lopes porque todos contribuíram da sua maneira para este trabalho. Um agradecimento especial ao Júlio Pereira e ao José Mendes pelo contributo que deram para aperfeiçoar este trabalho

Anexo

A base de dados criada para a recolha dos dados dos doentes.



Base de Dados de Carcinoma Hepatocelular

Prof. Luís Filipe Tomé
José Beato Coelho
2011-

Identificação do doente

					Contacto <input type="text"/>
Nome <input type="text"/>	Apelido <input type="text"/>	Sexo <input type="text"/>	DN <input type="text"/>	Raça <input type="text"/>	
Prof <input type="text"/>	Residência <input type="text"/>				
	Código <input type="text"/>		Local <input type="text"/>		
Enf <input type="text"/>		Processo <input type="text"/>			

Diagnóstico carcinoma hepatocelular

Data diagn	<input type="text"/>	Diagn Inicial	<input type="text"/>	(1.Eco; 2.CT; 3RM; 4. Histologia)
AFP	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Sintomas	<input type="text"/>	(1.dor 2.massa palpável 3.hemoperitoneu 4.febre 5.perda de peso)		
Outros sintomas	<input type="text"/>			
Imagiologia				
<input type="text"/>				

Falecimento	<input type="text"/>
-------------	----------------------

Estadiamento

Dt diagnóstico CHC

Child-Pugh e Performance Status

Asct <input type="text"/>	Alb <input type="text"/>	INR <input type="text"/>	Performance status <input type="text"/>
EPS1 <input type="text"/>	BT <input type="text"/>	Cre <input type="text"/>	Child-Pugh <input type="text"/>

Características tumorais

Solitário <input type="text"/>	Eixo maior <input type="text"/>	Segmento <input type="text"/>
<4nód, cada um <3cm <input type="text"/>	Multinodular <input type="text"/>	Dim maior nódulo <input type="text"/>
Ressecável <input type="text"/>	Invasão portal <input type="text"/>	Met distância <input type="text"/>

Comorbilidades

ITU <input type="text"/>	Ins. Cardíaca <input type="text"/>	Ins renal <input type="text"/>
DM <input type="text"/>	Pneumonia <input type="text"/>	Pert Bac Exp <input type="text"/>
Demência <input type="text"/>	Sepsis <input type="text"/>	Outras <input type="text"/>

Decisão terapêutica

BCLC <input type="text"/>	Decisão <input type="text"/> (1.Res; 2.Trans; 3.QE; 4. Abla)
---------------------------	--

Hepatopatia

Natureza		Outra		
<input type="checkbox"/>	1.CA; 2.B; 3.C; 4.Wil; 5.PBC; 6.Hemo; 7.Outra	<input type="text"/>		
VHC	Gen <input type="checkbox"/>	Data Dg <input type="text"/>	Tratprévio <input type="text"/>	Resol <input type="text"/>
VHB	Gen <input type="checkbox"/>	Data Dg <input type="text"/>	Tratprévio <input type="text"/>	Resol <input type="text"/>
Alcool				HIV <input type="checkbox"/>
Abst <input type="checkbox"/>	Consumo <input type="checkbox"/>	Cons. Act <input type="checkbox"/>		
MELD <input type="checkbox"/>				

No passado					
Ascite <input type="checkbox"/>	PBE <input type="checkbox"/>	Varizes <input type="checkbox"/>	HemoP <input type="checkbox"/>	EPS <input type="checkbox"/>	Icte <input type="checkbox"/>

Metástases

Data de deteção inicial <input type="text"/>			
		Data	Descrição
Intraabdominais	<input type="checkbox"/>	CT <input type="text"/>	<input type="text"/>
Pulmonares	<input type="checkbox"/>	CT <input type="text"/>	<input type="text"/>
SNC	<input type="checkbox"/>	CT <input type="text"/>	<input type="text"/>
Ósseas	<input type="checkbox"/>	Cint <input type="text"/>	<input type="text"/>
Cutâneas	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>			

Histologia				Hist.N	<input type="text"/>		
Hist.cirrose	<input type="checkbox"/>	Confirma	<input type="checkbox"/>	Difer (B;M)	<input type="text"/>	Marg pos	<input type="checkbox"/>

Ablação Percutânea

AFP prévia

Data AP

Tipo	<input type="text"/>	(1.Alcool; 2.RF; 3.microondas)
Alcool.Vol	<input type="text"/>	RF <input type="text"/> (1,Varetas;2.Único)
Número sessões	<input type="text"/>	

Complicações

Dores impt	<input type="text"/>	Metastização	Cutânea	<input type="text"/>	peritoneal	<input type="text"/>
Derr pleural	<input type="text"/>	Outras complicações	<input type="text"/>			
Hemoperitoneu	<input type="text"/>	Cirurgia para tratar	<input type="text"/>	<input type="text"/>		

Controlo terapêutico

data AFP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AFT posterior	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Captação contraste				
CT 30 dias	Data TC	CT 90 dias	Data TC	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
CT 180 dias		CT 360 dias		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Ressecção cirurgica

Data ressecção

Na altura da ressecção

Evidência hipertensão portal	<input type="checkbox"/>	Plaquetas	<input type="checkbox"/>
Presença ascite	<input type="checkbox"/>	Presença varizes	<input type="checkbox"/>
Bilirrubina T	<input type="checkbox"/>	Creat	<input type="checkbox"/>
Quick	<input type="checkbox"/>	Valor INR	<input type="checkbox"/>

Nome Cirurgião	<input type="text"/>		
Tipo cirurgia	<input type="checkbox"/>	(1.Um; 2.Vários segmentos; 3.Lobect dir; 4.Lobect esq)	
Sobreviveu à cir	<input type="checkbox"/>	Reop?	<input type="checkbox"/>
		Data alta	<input type="text"/>
Comentários cirurgia	<input type="text"/>		

Recidiva

Recdv	<input type="checkbox"/>	Data de recidiva	<input type="text"/>
Descrição das lesões	<input type="text"/>		

Transplante hepático

	Admissão em lista	<input type="text"/>	
QE prévia	<input type="text"/>	Ablação prévia	<input type="text"/>
Data transplante		<input type="text"/>	
Isogrupal	<input type="text"/>	Temp Isq fria	<input type="text"/>
U Gvs trans	<input type="text"/>	U Plas transf	<input type="text"/>
Alta Cuidados Intensivos		<input type="text"/>	

Complicações nos primeiros 6 meses

Vasculares	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Biliares	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Infecciosas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Recidiva?		Reoperado	<input type="text"/>
		Retransplantado	<input type="text"/>

Sobreviveu

Data domicilio

Quimioemolização

data QE	<input type="text"/>	C pugh	<input type="text"/>
Asc	<input type="text"/>	ESP	<input type="text"/>
Albm	<input type="text"/>	BiIT	<input type="text"/>
Qck	<input type="text"/>		
Agente usado	<input type="text"/> (1.Doxi; 2.Epi; 3.Cisp)	Dose	<input type="text"/>

Efeitos Secundários

	Início	Resolução		D0	D2
Náuseas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Creatinina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vómitos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Gbs	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dores Abd	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Plaq	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Febre	<input type="text"/>	<input type="text"/>	AST	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EPS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	ALT	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Faleceu na sequência				<input type="text"/>	

Eficácia

	Data2	Valor	Data	Valor
AFP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Data	Diametro	Data	Diametro
Maior Nod	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Sorafenib

Data início	<input type="text"/>	Dose usada	<input type="text"/>
-------------	----------------------	------------	----------------------

Child P

Efeitos secundários

	Início sint	Red dose	Interrupção	Fim do sint
Astenia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Náuseas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vómitos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diarreia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Acidentes vasc	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HTA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cutâneos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Data falecimento

Imagiologia		
Exame	Data	Descrição imagiologia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Tratamento já efectuado		
Ressecção	<input type="checkbox"/>	RFA <input type="checkbox"/>
Transplante	<input type="checkbox"/>	QE <input type="checkbox"/>
		Sorafenib <input type="checkbox"/>

Queixas

Data	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Albumina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Brb total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ALT	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AST	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
INR	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Creat	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AFP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Plaq	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>