

# CARCINOMA HEPATOCELULAR.

## Parte 1. Considerações gerais e diagnóstico

Vinício Paride CONTE\*

**RESUMO** – São revistos aspectos relativos à incidência/prevalência, fatores de risco, proliferação celular (carcinogênese), anatomia patológica, progressão e evolução das hepatites virais B e C para o carcinoma hepatocelular inicial, alguns dados clínicos da doença, seu diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico, com especial atenção à ultra-sonografia, Doppler, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

**DESCRITORES** – Carcinoma hepatocelular, diagnóstico. Carcinoma hepatocelular, epidemiologia

O carcinoma hepatocelular (CHC) ocupa o oitavo lugar no ranking dos tumores mais freqüentes no âmbito mundial, e a sua incidência é muito variável segundo as diferentes áreas geográficas, sendo a mais elevada na África sub-Sahara e no sudeste Asiático.

### INCIDÊNCIA/PREVALÊNCIA

Varia de 100 casos por 100.000 pessoas/ano, em certas regiões da África e Ásia, para menos de quatro casos em algumas regiões da Europa e da América do Norte<sup>(46)</sup>.

Na Itália, em cirróticos compensados, sua incidência é de 3,2 casos/ano, independente da etiologia da hepatopatia crônica de base<sup>(11)</sup>.

A maioria dos CHC ocorre nos pacientes cirróticos por vírus B e C, na ordem de 2 e 2,5 por 100 pessoas/ano, respectivamente<sup>(19)</sup>.

Em relação aos pacientes cirróticos, os estudos quanto à incidência e à prevalência do CHC, no mundo Ocidental, incluem pequeno número de HBsAg positivos e/ou analisam

especificamente os “portadores”, tornando assim os resultados pouco confiáveis.

Para contornar essa situação, 309 pacientes Europeus com cirrose tipo B (comprovadas com biopsia), sem nenhum sinal de descompensação hepática (Child A), foram estudados retrospectivamente durante seis anos, em média, no sentido de avaliar a incidência, os fatores prognósticos e o significado clínico do retardo do clareamento do HBsAg do soro. Concluem que a incidência de perda do HBsAg foi de 0,8% nos cirróticos tipo B. Os fatores prognósticos para esse clareamento foram inicialmente a HBeAg positividade e a terapia com interferon alfa. Os pacientes cirróticos que perderam o HBsAg, apresentaram menor risco de câncer ou de morte relacionada ao fígado<sup>(20)</sup>.

O carcinoma hepatocelular é um dos tumores mais comuns do mundo, sendo sua incidência anual estimada em 500.000 a 1 milhão de casos novos<sup>(23)</sup>. No Reino Unido e na Escócia sua incidência é considerada baixa.

Na Dinamarca tanto o CHC, quanto a cirrose são de incidência variável, da mesma maneira que a das cirroses isoladas, ou seja, de 9 por milhão pessoas/ano para a cirrose biliar primária a 137 por/milhão/pessoas/ano para a cirrose alcoólica, reforçando

\* Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. Endereço para correspondência: Dr. Vinício Paride Conte - Av. Giovanni Gronchi, 4971 - apto. 121 - 05724-003 - São Paulo, SP.

as idéias de que o álcool e os vírus B e C são os fatores mais importantes na gênese dos CHC<sup>(46)</sup>.

Nos EUA a incidência de CHC cresceu aproximadamente 75%, entre 1979 e 1995, de 1,2 para 2,1 casos por 100.000 habitantes, sendo 78% deles brancos, 14% negros e 8% asiáticos, com maior predomínio entre os homens, particularmente entre os asiáticos (26,7 % versus 6,2)<sup>(13)</sup>. Acresce o fato de que, nos EUA, ao contrário do que ocorre no resto do mundo, as hepatites B e C são responsáveis por não mais do que 30-40% dos casos de CHC, donde se infere que existem muitos pacientes com carcinoma hepatocelular inicial (CHI) de causas ainda não identificadas.

El-SERAG e MASON<sup>(16)</sup>, verificaram que a incidência de CHI nos EUA continua crescendo, ou seja de 1,4/100.000 hab. no período de 1976-1980 para 2,4/100.000 hab. no período de 1991-1995, atingindo, cada vez mais, os grupos mais jovens de pacientes.

Nos crônicos infectados pelo vírus B da hepatite, a progressão para o câncer foi de 818 por 100.000/ano, muito semelhante a dos países com altas incidências. Da mesma maneira, esta progressão ocorre para os infectados pelos vírus C da hepatite, sendo, porém, esta população mais velha, nos brancos e com antecedentes de transfusão sanguínea em maior número do que nos HVB/CHC<sup>(49)</sup>.

Na Itália, na região de Brescia, a incidência de CHC, em homens, foi de 32,2/100.000, contra 15/100.000 em Turin e Varese<sup>(14)</sup>.

No Brasil, no município de São Paulo, SP, segundo dados divulgados pelo Sistema Unificado de Saúde - SUS, quanto à morbidade hospitalar em 1997, a incidência do câncer de fígado foi de 2,07/100.000 habitantes.

No Fórum Nacional sobre CHC, realizado em Florianópolis em 1995, foram analisados

287 casos diagnosticados entre os anos de 1992 a 1994, em oito Estados brasileiros, com os seguintes dados principais: média de idade 54,7 anos; relação masculino/feminino de 3,4:1, positividade HBsAg 41,6%; positividade anti-HVC 26,9%; presença de alcoolismo crônico 37%; presença de cirrose 71,2%<sup>(22)</sup>.

### FATORES DE RISCO

Desde os idos de 1970, sabe-se da associação entre câncer primário do fígado e hepatite a vírus B, incluindo-se o estado de portador do vírus e a frequência da doença<sup>(3)</sup>.

A relação entre HVB e câncer varia muito segundo os países considerados e os tipos de provas laboratoriais utilizadas para o diagnóstico da doença<sup>(35)</sup> (Uganda 40%, Taiwan 80%, EUA 21%, Senegal 93%, Hong Kong 70%, Zâmbia 96%).

Existem 300 milhões de pessoas HBsAg positivas no mundo atual, passíveis de risco para desenvolver cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. A associação entre cirrose e CHC ocorre em 90% dos casos, no mundo ocidental, sendo rara a sua ocorrência em indivíduos sem cirrose<sup>(12, 26)</sup>. Como atua a virose nessa transformação maligna, não se sabe de modo exato; seria por via indireta, produzindo a cirrose que, então, funcionaria como lesão pré-neoplásica ou por ação direta do vírus sobre o hepatócito, havendo integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro, induzindo ativação específica de proto-oncôgenos ou inativação de genes supressores tumorais?

É de consenso geral que o CHC, nos HVB infectados, resulta de ação combinada de numerosos fatores, incluindo a cirrose e a ação direta dos vírus sobre os hepatócitos<sup>(5, 21, 42)</sup>.

A grande maioria dos cânceres de fígado resulta de complicações evolutivas de cirroses

ativas ou inativas. No entanto, existem alguns casos que se desenvolvem em órgãos com alterações histológicas mínimas, sendo, portanto, plenamente justificável a existência de numerosos trabalhos epidemiológicos e moleculares, dando ênfase aos fatores ambientais, na gênese desses tumores no homem.

Os mais importantes fatores de risco são as hepatites crônicas B e C, não deixando de lado os carcinógenos químicos, os fatores hormonais e os genéticos<sup>(6)</sup> (Fig 1).

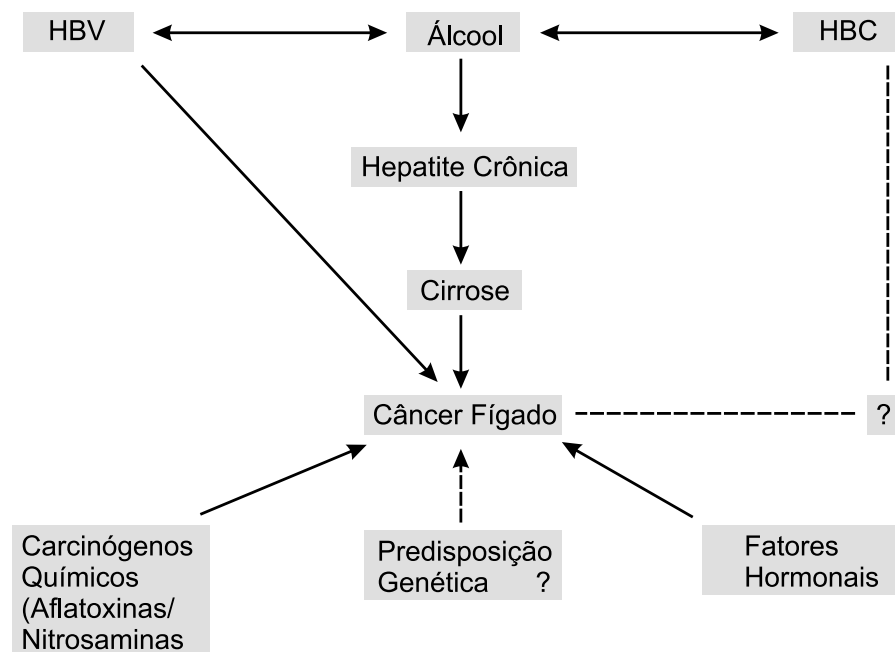
Na África e na China, respectivamente, 70% e 90% dos pacientes portadores de CHC estão infectados pelos vírus B da hepatite. Em Taiwan, o risco dos infectados é 100 vezes maior do que o dos não-infectados, em desenvolver câncer de fígado<sup>(4, 34)</sup>.

Outros importantes fatores de risco, além da infecção por vírus B e C das hepatites, são a exposição à aflatoxina B1 (AFB-1), o consumo excessivo de álcool e algumas condições heredo-familiares tais como: a hemocromatose, a deficiência de alfa-1-antitripsina, a tirosinemia, as doenças de depósito de glicogênio e a porfiria cutânea tardia. Outros fatores de risco menos importantes são a doença de Wilson e outros tipos de porfiria.

Recentemente, está havendo renovado interesse nos cânceres de fígado entre os pacientes portadores de infecção crônica pelo HVC. Vários estudos epidemiológicos têm identificado o vírus C da hepatite em cerca de 15% a 80 % dos portadores do tumor.

No Japão, Itália e Espanha o HVC é considerado o agente etiológico mais importante, ao contrário, da África do Sul e em Taiwan onde é considerado o menos importante<sup>(7, 8, 10, 30, 31)</sup>.

Na Escócia, existe forte associação entre a infecção crônica por vírus C da hepatite,



**Figura 1** – Fatores etiológicos de CHC

cirrose e CHC, sendo o genótipo 1b predominante (80%)<sup>(23)</sup>.

ZAMAN et al.<sup>(55)</sup>, em estudo prospectivo de 613 pacientes, verificaram que a idade, o sexo masculino e a nacionalidade não-inglesa foram significantes fatores de risco na progressão da cirrose para o câncer. Por outro lado, a seropositividade para o HBsAg e a duração da cirrose não influenciaram essa progressão. Acreditam que estes fatos ocorrem simplesmente porque a cirrose por vírus B é mais freqüente.

Na Dinamarca, a cirrose é carcinogênica, inclusive para outros tipos de cânceres que não os CHC<sup>(46)</sup>.

Os mecanismos envolvidos na progressão da infecção crônica pelos vírus C das hepatites, até o aparecimento do CHC, não são bem conhecidos; no entanto, sabe-se que muitos casos ocorrem em associação com a cirrose. Há especulações no sentido de se determinar como o vírus C da hepatite poderia ter ação direta carcinogênica.

As lesões hepáticas que ocorrem nos fígados infectados, mediadas por radicais livres, podem causar lesões ao DNA e originar o câncer, através de mutações ou deleções nos genes supressores tumorais p53 e pRb (proteína retinoblastoma inibidora), no sentido de provocar aumento aneuploide da proliferação celular.

Outro fator responsável pelas mutações ou deleções nos genes supressores tumorais (em particular o p53) é a aflatoxina B1 (AFB-1), que altera o codon 249 no eixo 7 e também provoca a proliferação celular aneuploide.

HUI et al.<sup>(25)</sup> acreditam que a fase G1 da progressão das células dos mamíferos é controlada predominantemente pela quinase (CDK), proteína retinoblastoma-inibidora (pRb), freqüentemente envolvida na carcinogênese de vários tipos de cânceres humanos. No carcinoma hepatocelular, a quinase CDK inibidora p16 é inativada pela regulação pós-transcricional e pela inativação da p16INK4 e pela mutação do gene p53 dos CHCs. Donde, concluem que a disrupção desses

mecanismos reguladores da fase G1, pode representar a base molecular deles próprios envolvidos na hepatocarcinogênese humana.

Por outro lado, YEH et al.<sup>(53)</sup>, em 19 pacientes portadores de hepatolitíase com infecção associada, encontraram 11 deles com carcinoma hepatocelular, em Taiwan, sabidamente local de maior prevalência mundial de hepatolitíase. Sabe-se que 5 a 10% deles desenvolvem colangiocarcinomas e que 68% dos pacientes com colangiocarcinomas têm hepatolitíase. Por isto, deve-se admitir que na presença de pacientes com evolução não-usual, com anemia e perda de peso, a pesquisa diagnóstica precisa ser orientada em direção ao colangiocarcinoma. No entanto, os autores demonstraram que o hepatocarcinoma pode estar presente, nesses mesmos pacientes, dificultando sobremaneira o diagnóstico final e alterando substancialmente a conduta a ser seguida.

RAY et al.<sup>(41)</sup>, acreditam que a proteína do core do vírus da hepatite C atua reprimindo a atividade do p53, favorecendo, assim, o crescimento tumoral. No entanto, a replicação do mesmo vírus não origina intermediários de DNA e não há integração viral aos genomas do hospedeiro; assim sendo, a necrose e a regeneração prolongada do fígado seriam as condições mais importantes na gênese desses tumores, nesses pacientes.

SIMONETTI et al.<sup>(45)</sup>, estudaram 212 pacientes com CHC, 197 deles com cirrose, e os compararam aos controles de doenças crônicas não-hepáticas e a igual número de pacientes com cirrose sem CHC, concluindo que a infecção por vírus C é fator de risco importante para o CHC, aparentemente por induzir a cirrose e, em menor grau, reforçando o risco nos pacientes com cirrose. Além disso, concluíram que o vírus C atua independentemente do vírus B, do abuso do álcool, da idade ou do sexo dos pacientes.

Vários estudos têm demonstrado marcada prevalência de anti-vírus C nos pacientes com

CHI, com grande variabilidade geográfica, sendo de 29% na população sul-africana<sup>(30)</sup> e entre brancos e negros nos EUA<sup>(54)</sup>, alcançando 39% e 76% na Europa<sup>(7, 10, 27, 43)</sup>.

Ao contrário, servindo como contraste, a prevalência entre doadores de sangue não selecionados e indivíduos sadios, oscila de 0,5 a 2,2%<sup>(47, 50)</sup>, números esses que sugerem fortemente correlação etiopatogênica positiva entre infecção a vírus C e CHC.

A alta prevalência de anti-HVC nos pacientes com cirrose (75% a 95% dos pacientes que desenvolvem CHC têm cirrose)<sup>(44)</sup>, surge de pronto a questão: seria a infecção viral C um fator de risco de per si ou seria pelo fato dele vírus produzir a cirrose? ou ambos? A resposta correta, no consenso geral, é a segunda.

NALPAS et al.<sup>(38)</sup>, em estudo retrospectivo de 229 pacientes, determinaram a prevalência da HVC, da HVB e da cirrose alcoólica, encontrando 55 casos de CHC, concluem que nos alcoolistas o risco é muito grande, devendo ser, tais pacientes, considerados da mesma maneira que os homossexuais e os drogados quanto aos riscos.

DONATO et al.<sup>(14)</sup>, estudaram os mesmos tipos de pacientes, ou sejam, 172 pacientes com CHC, portadores de infecção por HVB e HVC, uso de álcool (mais de 80 g/dia, durante no mínimo cinco anos) e concluíram que o álcool é, de per si, a causa única mais importante nos casos de CHC (45%), seguida de HVC (36%) e de HVB (22%).

### **PROLIFERAÇÃO CELULAR HEPÁTICA E CARCINOGENESE**

A maioria dos hepatócitos nos fígados normais encontra-se em estado quiescente.

Numerosos fatores (de crescimento, de estimulação pelas citoquinas, de inativação

“supressora” genética), podem induzir aquelas células à diferenciação, entre os quais incluem-se as hepatites crônicas B e C que, por sua vez, determinariam a fixação das mutações genéticas do DNA provocadas pelos vírus, ao lado dos desarranjos cromossômicos, os maiores responsáveis pelas citadas transformações celulares. Sob essas condições, as células escapariam da eliminação programada para as células mortas e, assim, permaneceriam transformadas definitivamente (apoptosis)<sup>(51)</sup>.

A progressão da tumoração envolve também fatores adicionais de ordem genética, como a angiogênese, absolutamente necessária ao crescimento e às metástases dos tumores.

A integração do DNA do vírus B ao DNA celular do hepatócito resulta na persistência do genoma viral no interior da célula, ao lado do desarranjo cromossômico induzido.

Em conclusão, os agentes virais B e C das hepatites crônicas são os fatores etiológicos mais importantes dos cânceres primários do fígado, devido as suas estreitas ligações com as mutações genéticas tumorais supressoras que provocam, particularmente nos p53 e na proteína-quinase retinoblastoma inibidora (pRB).

### **ASPECTOS PATOLÓGICOS**

Macroscopicamente são nodulares e encapsulados no Japão e infiltrativos no Ocidente<sup>(29, 39)</sup>. Outras classificações incluem formas expansivas, infiltrativas e difusas<sup>(37)</sup>.

Ao lado da presença da cirrose e da cápsula fibrosa que pode ou não existir envolvendo o tumor, a trombose portal é o elemento chave a ser considerado, quando da avaliação do prognóstico nesses pacientes. Assim, nos casos de invasão portal maior, a recorrência ocorre dentro de um ano após a ressecção cirúrgica e o óbito, no máximo, depois de dois anos<sup>(38, 39)</sup>.

Existem tumores de crescimento intra-ductal, clinicamente manifestados como icterícia obstrutiva e erroneamente diagnosticados como colangiocarcinomas ou coledocolitíase, de pior prognóstico que os CHC intra-hepáticos<sup>(26)</sup>.

Microscopicamente o grau de diferenciação deve ser sempre correlacionado com as características do fígado circunjacente, ou seja, com a presença ou não de cirrose e/ou de hepatite crônica, o grau de mitoses (índice mitótico) e a invasão vascular, no sentido de poder avaliar melhor a recorrência e a sobrevida dos pacientes portadores de CHC<sup>(36, 39)</sup>.

Outro aspecto patológico é o do CHC precoce, que pode ser de margens nítidas ou não<sup>(32)</sup>, sendo este último caracteristicamente “nódulo dentro de nódulo”.

### **PROGRESSÃO DAS HEPATITES B e C NO OCIDENTE**

Seria mais interessante avaliar a progressão das hepatites crônicas B até o aparecimento dos cânceres e procurar fazer o seu diagnóstico precoce, mesmo na presença de cirroses já estabelecidas, a fim de melhor conduzir tratamentos adequados.

A hepatite crônica B é a responsável pela morte de 800.000 pessoas/ano no mundo, devido as suas complicações maiores: a cirrose e o câncer de fígado.

A maioria dos estudos sobre os riscos de desenvolvimento do CHC, nos pacientes HVB crônicos, foram feitos no Oriente.

Desde logo ficou ressaltado, naqueles trabalhos, que o tumor aparece quase que exclusivamente nos fígados com lesão crônica significativa, particularmente nas cirroses.

Assim, BEASLEY et al.<sup>(3)</sup>, em estudos prospectivos feitos em Taiwan, verificaram que o risco anual para o CHC era 1000 vezes maior entre os HBsAg positivos com cirrose do que nos HBsAg negativos do grupo controle. No Ocidente, na Itália, o risco é muito baixo.

FATTOVICH et al.<sup>(17)</sup>, em 105 pacientes HBsAg positivos, com hepatite crônica sem cirrose, acompanhados durante longo período (até 16 anos), não detectaram nenhum caso de câncer de fígado.

A grande maioria dos CHC ocorre nos pacientes cirróticos por vírus B e C. A idade, tempo de infecção, sexo e a gravidade da doença hepática de base – a cirrose – são fatores preditivos importantes. O papel desempenhado pelo genótipo 1b da HVC é controverso.

Nas cirroses compensadas do tipo B, com remissão clínica e virológica sustentada, o risco de progressão é pequeno. Alguns fatores adicionais de progressão incluem as infecções concomitantes B e C, que a aumenta de cinco vezes, e o uso abusivo do álcool.

Quanto aos fatores preditivos na progressão para a cirrose e CHC, em pacientes com HVC pós-transfusional, MURAKAMI et al.<sup>(36)</sup> observaram 213 pacientes, sem nenhuma medicação antiviral ou outro fator etiológico da hepatite e concluíram que o único fator independente foi a idade dos pacientes por ocasião da transfusão infectante, revelando que a porcentagem cumulativa de cirrose-livre ou CHC-livre tornava-se cada vez menor, quanto maior a idade dos pacientes à época da infecção. Em outras palavras, os mais idosos teriam hepatites agudas pós-transfusões mais intensas do que os mais jovens, com maiores reações inflamatórias e necróticas, além de necroses hepatocelulares persistentes e mais duradouras.

Por outro lado, em sendo a progressão da hepatite crônica C não-uniforme, nos casos típicos, ela permaneceria em estado quiescente por 10 anos ou mais, após a infecção e, a seguir, progrediria rapidamente para a cirrose. Além disso, os pacientes com estados avançados de fibrose, por ocasião da primeira biopsia feita, também teriam esse tipo rápido de progressão para a cirrose. Ao contrário, nos idosos, essa progressão poderia ser bem mais lenta caso as hepatites agudas pós-transfusões tenham sido mais leves.

### EVOLUÇÃO DOS PEQUENOS TUMORES

EBARA et al.<sup>(15)</sup>, em 30 pacientes com tumores menores de 3 cm, sem tratamento, observaram sobrevida de um ano em 90,7%, de dois anos em 55% e de três anos em 12,3% dos pacientes, sendo os fatores que influenciaram de modo significante aqueles representados pelos níveis de bilirrubinemia e pelos meses de “crescimento duplo” do tumor (DT-doubling time), ou sejam de 5,7 a 6,5 meses.

Ainda nesse sentido, COLOMBO<sup>(11)</sup> acredita que o CHC frequentemente se apresenta como nódulo solitário subclínico de longa duração, que mais recentemente tem sido descoberto pelas técnicas mais sofisticadas da imagenologia.

A sobrevida média dos doentes estaria mais ligada à gravidade da cirrose e de suas complicações, particularmente a insuficiência hepática e os sangramentos, do que ao tumor propriamente dito, sendo suas incidências de 68% e 25%, respectivamente.

Corroborando os estudos anteriores, 179 pacientes caucasianos, não-tratados, HBsAg positivos, com cirroses compensadas, apresentaram incidência de CHC de 2,2/100.000/ano<sup>(18)</sup>.

Chamou a atenção no estudo europeu a idade mais avançada dos pacientes com CHC, sugerindo que a duração prolongada da cirrose foi o fator de risco mais importante, nesses pacientes.

Outro fator de risco importante a ser considerado, é a presença de persistente viremia. Cerca de 20% desses pacientes europeus apresentavam estado de replicação viral ativa com aumento de HVB DNA no soro, por ocasião do diagnóstico de CHC. Acredita-se que a replicação viral sustentada determina maior lesão hepatocelular, com regeneração e maior probabilidade de malignar.

Reforçando essa teoria, os mesmos autores, verificaram que os pacientes HBeAg positivos compensados com cirrose B, acompanhados durante sete anos, que tiveram remissão virológica e bioquímica mediante tratamento com interferon, mostraram risco menor de contrair câncer e aumento de sobrevida quando comparados àqueles com doença viral persistente.

BARBARA et al.<sup>(1)</sup>, acreditam que não existem fatores preditivos confiáveis quanto à velocidade de crescimento desses pequenos tumores, porém os fatores prognósticos são relevantes, como os Child-Pugh A, B e C.

Em conclusão, os dados apresentados quanto à morbidade dos pacientes cirróticos compensados tipo B, após o término da replicação viral e da eventual erradicação da infecção viral HBV, indicam baixo risco de complicações da cirrose, incluindo o CHC, sugerindo melhoria da expectativa de vida desses pacientes.

### ALGUNS ASPECTOS CLÍNICOS

No seguimento clínico dos pacientes cirróticos, deve-se ter redobrada atenção à queda do estado geral, ao aparecimento de dores incaracterísticas no hipocôndrio direito,

sem motivos aparentes, ao emagrecimento, à ascite, à anorexia rebelde e à icterícia, podendo-se estar diante da temível complicação – o câncer de fígado.

Nesses casos, costuma haver aumento do volume do órgão e até mesmo a presença de massas ou nódulos palpáveis, inclusive, a presença de sopro arterial na área do tumor<sup>(9)</sup>.

Pode-se palpar gânglios supraclaviculares direitos metastáticos. Outras metástases podem ser detectadas (ósseas, pulmonares).

Alguns indicadores serológicos como a AFP, em níveis acima de 20 ng/ml confirma a suspeita clínica de tumor, sendo que níveis mais baixos devem ser monitorados<sup>(24)</sup>. O antígeno carcinoembrionário (CEA) eleva-se bastante na presença de metástases hepáticas, sendo sua falta de especificidade notória para o diagnóstico de câncer primário do fígado. Do mesmo modo, para a alfa 1-antitripsina, a ferritina e a glicoproteína alfa ácida.

## DIAGNÓSTICO

Baseia-se no conceito básico de que esses tumores se iniciam como lesões únicas, isoladas, muitas vezes de crescimento lento, em geral encapsuladas, assintomáticas durante muito tempo e, de modo importante, com grupos de risco facilmente identificáveis.

Na consecução desse diagnóstico incluem-se a dosagem sérica da AFP e dos marcadores tumorais, a ultra-sonografia (US) e uma grande variedade de técnicas radiológicas.

Os valores séricos da alfa-fetoproteína (AFP) situam-se acima de 20 ng/ml, em cerca de 90% dos casos de CHC; esses valores, no entanto, são pouco específicos, podendo elevar-se na gravidez, nos tumores de células germinativas e nas hepatites agudas e crônicas.

Os levantamentos populacionais feitos em larga escala mostram, por exemplo, que entre 3,5 milhões de habitantes de Shangai, encontraram-se 850 tumores, utilizando-se conjuntamente a dosagem da AFP e a US. Nos pacientes com níveis acima de 20 ng/ml, fazia-se o controle ultra-sonográfico a cada seis meses, particularmente nos pacientes HVB e HVC positivos<sup>(13)</sup>.

Existem numerosas limitações nesses levantamentos populacionais, dentre elas ressaltam-se os elevados índices de abandono de seguimento, a geração de estados de grande ansiedade nos pacientes sob controle e o fato de que muitos pacientes com tumores pequenos detectados não recebem o tratamento radical adequado e necessário, por vários motivos como idade avançada, insuficiência hepática comprometida e, mesmo, recusa dos próprios pacientes. Outra importante limitação é o alto custo desses programas, ou seja, cerca de US\$ 11.000 a US\$ 25.000 por tumor detectado e maior de US\$ 350.000 por ano de vida salva.

A detecção precoce do câncer de fígado tem sido incrementada com os recentes avanços na área da imagenologia radiológica. KUDO<sup>(33)</sup> advoga a US angiografia com injeção intravenosa de micro bolhas de CO<sub>2</sub> (TAE) para detectar pequenos tumores levemente hiper, iso ou hipovasculares ou com pontos hipervasculares em massas hipovasculares.

Rotineiramente, utilizam a US convencional, os marcadores tumorais (AFP, AFP-L3, PIVKA II (prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist II)) a tomografia computadorizada (TC) dinâmica, a ressonância magnética (RM) colóide, a angiografia digital convencional por subtração (DAS), a TC/lipiodol e o Doppler colorido reforçado

Há perspectivas futuras com a US tridimensional, recentemente introduzida na

rotina clínica, para demonstrar a continuidade dos vasos intra-nodulares, assim como, nos recentes avanços do Doppler com imagens teciduais harmônicas usando-se contrastes especiais.

## ULTRA-SONOGRAFIA

É o método de eleição utilizado para o diagnóstico dos CHC.

Sua sensibilidade é controversa, porém melhor do que a da AFP, situada em torno de 85%<sup>(28)</sup>. Nos fígados cirróticos não ultrapassa 50%. Nas formas infiltrativas, a US pode falhar, mesmo nos casos de tumores de diâmetro maior do que 3 cm.

Nos tumores menores de 2 cm, a lesão é hipocóica, na maioria das vezes. Em cerca de 10% dos casos são hipercóicas homo ou heterogêneas. Entre 2 e 5 cm a ecogenicidade é variável. Na metade dos casos é hipo e em número significativo é hiper. Esses achados dependem do conteúdo de gordura e/ou de dilatação sinusoidal do tumor. Do mesmo modo, quanto a maior ou menor necrose hemorrágica intratumoral.

A cápsula pode ser vista na periferia do tumor como halo hipo, no entanto, as alterações do parênquima circunjacente podem fornecer a mesma imagem.

Aspecto em mosaico é mais comum nos grandes tumores e mais nítido à TC e RM.

## DOPPLER

Pode mostrar sinais arteriais. O Doppler Power é mais sensível que o Color Doppler, para detectar pequenos tumores e diferenciá-los de hiperplasias nodulares adenomatosas, sob condições hemodinâmicas normais. Da mesma maneira, utilizando-se contrastes para

diferenciar nódulos cirróticos de pequenos tumores<sup>(48)</sup>.

### **TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

Com a introdução da TC helicoidal bifásica contrastada houve renovado interesse de sua aplicação no diagnóstico desses tumores, pois a mesma permite detectar os sinais de hipervascularização tumoral<sup>(2)</sup>. Os tumores nodulares aparecem como massas hipo ou isodensas, quando comparadas ao fígado circunjacente. Os tumores maiores são heterogêneos. A calcificação ocorre em 5% dos casos.

Após injeção de contraste, durante a fase arterial, os tumores ficam reforçados e tornam-se iso ou hipodensos na fase portal. Cerca de 11% deles aparecem somente na fase arterial<sup>(40)</sup>. A cápsula aparece como anel hipodenso até cinco minutos após a injeção do contraste. Aspecto em mosaico, com áreas de diferentes densidades, ocorre devido à captação irregular de contraste pela massa tumoral. As imagens de invasão venosa são melhor visualizadas ao US.

O uso de lipiodol intra-arterial é útil para a detecção de pequenos tumores, particularmente nos pacientes que devem submeter-se a angiografia e/ou a quimioembolização. Nesses casos, o TC deve ser feito 10-20 dias depois da injeção intra-arterial do contraste iodado.

### **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Mais sensível e específica do que o TC.

Na seqüência T1, os tumores são hipo em 2/3 dos casos e hiper no terço restante, devido ao seu conteúdo de gordura ou de sangue. Na T2 são hiper. Com o crescimento, eles se tornam heterogêneos. A cápsula aparece hipo simples ou dupla em T1 e T2, respectivamente<sup>(33)</sup>.

Quando a US, a TC e a RM falharem, pode-se lançar mão da angiografia, recurso invasivo, com ótimos resultados.

Nos fígados cirróticos, o diagnóstico de tumor por imagem é bem mais difícil do que nos não-cirróticos pois, às alterações estruturais da arquitetura do órgão, somam-se às provocadas pela fibrose, necrose e/ou nódulos de regeneração, ao lado das repercussões hemodinâmicas próprias das cirroses.

Assim sendo, as lesões tumorais são detectadas somente à RM e não à TC ou à US.

Para contornar essa situação, as técnicas de imagens radiológicas têm sido cada vez mais aprimoradas, em particular, para diferenciar nódulos cirróticos, nódulos displásicos e pequenos tumores<sup>(52)</sup>.

### **COMENTÁRIOS FINAIS**

Existe considerável variação geográfica quanto à incidência do carcinoma hepatocelular, sendo as populações asiáticas e africanas as mais atingidas pela doença. Sua incidência anual estimada está na ordem de 500.000 a um milhão de casos novos por ano. Nos EUA sua incidência continua crescendo e atingindo cada vez mais os grupos de doentes mais jovens.

Desde 1970, sabe-se da associação freqüente entre câncer primário de fígado e hepatite a vírus B. Existem grandes variações dessa freqüência segundo os países considerados e os tipos de provas laboratoriais utilizadas para o seu diagnóstico exato.

Cerca de 300 milhões de pessoas HBsAg positivas correm o risco de desenvolver cirrose e ou câncer de fígado, no mundo atual. Essa associação entre cirrose e câncer ocorre

em 90% dos casos. A patogênese do tumor permanece indefinida, apesar dos muitos fatores etiológicos propostos.

Está bem estabelecida a associação causal entre CHC e hepatites a vírus B e C, aflatoxina e cirroses ativas ou inativas, não se podendo deixar de lado, os fatores de risco ligados aos carcinógenos químicos (esteróides anabólicos em altas doses), aos fatores hormonais (uso prolongado de anticoncepcionais) e genéticos (hemocromatose, deficiência de  $\alpha$ -1 antitripsina, tirosinemia).

Em relação à proliferação celular e à carcinogênese deve-se dizer que numerosos fatores podem induzir à primeira, determinando fixação de mutações genéticas do DNA, eliminando-as, assim, da chamada "limpeza" programada para as células mortas, que assim permaneceriam definitivamente transformadas (apoptosis).

As mutações do codon 249 no eixo 7 do gene p53 ocasionam profundas alterações nos hepatócitos, transformando-os em estádio mais avançado, em células malignas. Esse fato está bem demonstrado em populações asiáticas expostas à aflatoxina-B1, que inativa o gene p53, supressor de tumor. Assim sendo, as funções do p53 cessam, ou sejam, não se ativam os genes que inibem os ciclos celulares até a fase S, não se promove a reparação do DNA, não se mantém a integridade dos genomas, não se induz a apoptosis e os ciclos celulares desregulam-se.

Existem evidências de que tanto os vírus HVB como os HVC, podem exercer esses efeitos oncogênicos, de modo progressivo, desde a lesão hepatocelular direta inicial, passando pela inflamação, mitoses, regeneração e a malignização final.

Outros fatores genéticos adicionais, como a angiogênese, podem atuar na progressão tumoral. Os fatores mais importantes, no

entretanto, são os virais das hepatites crônicas B e C.

Quanto aos aspectos macroscópicos dos tumores em tela, ressaltam os nodulares e encapsulados, no Japão, e os infiltrativos, no ocidente. A cirrose quase sempre presente, com ou sem cápsula envolvendo o nódulo tumoral, a trombose porta e a invasão vascular se constituem nos elementos chaves para o prognóstico desses pacientes.

Microscopicamente, o grau de diferenciação celular deve ser correlacionado com o do fígado circunjacente, o índice mitótico e a invasão vascular.

Sabe-se que a progressão das hepatites crônicas virais B e C não é uniforme. A maioria dos estudos, nesse sentido, foram feitos no Oriente. Os tumores aparecem quase que exclusivamente nos fígados com lesões cirróticas significantes e particularmente nos HBsAg positivos e naqueles com viremia da hepatite C persistente.

Os fatores preditivos mais importantes dessa progressão cancerígena são a idade dos pacientes, o tempo decorrido após a infecção contraída, o sexo e a gravidade da cirrose. Alguns fatores adicionais devem ser considerados, como as infecções virais B e C concomitantes e o uso abusivo do álcool.

Nos casos típicos de hepatites crônicas C, existe estado quiescente por 10 anos ou mais e a seguir uma progressão rápida para a cirrose. Nos indivíduos idosos, essa mesma progressão é bem mais lenta, particularmente nos casos de hepatites agudas iniciais mais leves. O câncer poderia surgir 7 a 30 anos depois da infecção viral inicial.

Em relação aos pequenos tumores (menores de 3 cm), sem tratamento, a sobrevida média de um ano é de aproximadamente 90%, de dois anos 55% e de três

anos de 12,3% e os dados mais importantes a serem considerados, são os nódulos solitários, isolados, subclínicos, descobertos “acidentalmente” com as novas técnicas da imagenologia moderna e a gravidade da cirrose associada. A sobrevida dos pacientes está mais ligada ao tamanho do tumor, por ocasião do diagnóstico e à gravidade da cirrose e de suas complicações, como a insuficiência hepática e os sangramentos. Os tumores de até 5 cm têm sobrevida de três anos, após ressecção, de 79%, contra 26% nos não-tratados. Nos tumores maiores esses índices caem para 40% e 13%, respectivamente.

Outro comentário quanto à evolução dos tumores diz respeito à replicação viral sustentada, que determina maior lesão e regeneração hepatocelular e, portanto, maior probabilidade de malignização e de crescimento tumorais.

Quanto aos aspectos clínicos, deve-se manter atenção redobrada no tocante à queda do estado geral, às dores incaracterísticas de hipocôndrio direito, ao emagrecimento sem causa aparente, à anorexia rebelde, à icterícia e à ascite, principalmente quando associados a níveis elevados de AFP, acima de 20 ng/ml no soro, pois, a suspeita de tumor fica confirmada, mesmo que a imagenologia não seja conclusiva.

O diagnóstico baseia-se no fato de que esses tumores se iniciam como lesões únicas, isoladas, de crescimento lento, sob formas encapsuladas ou não, em geral assintomáticos por longos períodos, atingindo grupos de risco facilmente identificáveis. Ressaltam as dosagens séricas de AFP, a US, a TC e a RM. A TC pode ser feita com portografia arterial associada injetando-se o contraste na artéria mesentérica superior ou então, poderá ser feita após infusão de lipiodol na artéria hepática, no sentido de aumentar os índices de diagnóstico, particularmente nos tumores pequenos, nos pacientes cirróticos.

O diagnóstico de CHC nos paciente não-cirróticos é muito difícil, particularmente nos estádios iniciais (menores de 3 cm), sendo na média, bem maiores (8,8 cm), por ocasião do diagnóstico mais fácil, e a sobrevida de três anos de 40%-50%.

Os levantamentos populacionais visam fundamentalmente descobrir pequenos tumores assintomáticos, em pacientes sem contra-indicações extra-hepáticas à cirurgia e, particularmente, com estádios não avançados e estáveis da cirrose quase sempre presente. Para tanto, utiliza-se a AFP, em níveis mais elevados (200-400 ng/ml), considerados “diagnósticos”, junto à US, a mais moderna possível.

Os índices de detecção se situam entre 30% e 40% dos pacientes, com tumores menores de 4 cm e os de ressecabilidade, caem para 7-10%, devido ao precário estado geral de saúde dos pacientes. Estes índices poderiam ser melhorados? No consenso geral, parece que não, infelizmente, pois existe estreita correlação entre o risco de ocorrência do CHC a gravidade da cirrose, a sua duração e a idade dos pacientes. Talvez, exista uma saída, realizando-se levantamentos nos pacientes de alto risco, baseando-os em dados epidemiológicos disponíveis e em grande escala, com se faz nos países orientais.

A detecção precoce dos CHC encontra guarida na imagenologia moderna aplicada com maiores sofisticções, como por exemplo, a US com angiografia, a TC dinâmica, a RM colóide, entre outras. Existem boas perspectivas futuras com a introdução da US tridimensional, para demonstrar a continuidade dos vasos intratumorais e do Doppler com imagens teciduais harmônicas, usando-se contrastes especiais. Diga-se, no entanto, que esses métodos de imagens mais utilizados na rotina da prática médica, infelizmente, no consenso geral, oferecem dados frequentemente de difícil avaliação diagnóstica,



particularmente nos tumores iniciais em fígados cirróticos. Assim sendo, todas as lesões intra-hepáticas detectadas são, ab initio, consideradas malignas; no entanto, pouquíssimas são biopsiadas e conseqüentemente, se comprometem a sensibilidade e a especificidade dos métodos

radiológicos utilizados, em geral, superestimados. A US, por exemplo, largamente usada pelo seu baixo custo, mostra índices de positividade menores de 50%, quando se consideram a qualidade dos equipamentos, o nível dos operadores e os fatores técnicos como a obesidade e a presença de gases

intestinais. A TC helicoidal, que inclui as fases arterial e portal do fígado, quando correlacionada histopatologicamente, detecta apenas 17% dos tumores menores de 1 cm, 29% dos de 1-2 cm e 63% dos maiores de 2 cm. A RM tem sensibilidade semelhante à do TC hélicon duplo.

---

Conte VP. Hepatocellular carcinoma. Part 1. General considerations and diagnosis. *Arq Gastroenterol* 2000;37(1):58-68.

**ABSTRACT** – Several aspects are revised on the subject hepatocellular carcinoma related to its incidence/prevalence, risk and prognostic factors, cellular proliferation, pathological aspects, progression of chronic hepatitis B and C to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, natural course of hepatocellular carcinoma, some clinical datas, morphological diagnosis with special emphasis on radiological findings as ultrasound, dynamic computed tomography and magnetic resonance imaging, color-power Doppler, tissue and contrast harmonic.

**HEADINGS** – Carcinoma, hepatocellular, diagnosis. Carcinoma, hepatocellular, epidemiology.

---

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-7.
2. Baron RL, Oliver JH 3rd, Dodd GD 3rd, Nalesnik M, Holbert BL, Carr B. Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. *Radiology* 1996;199:505-11.
3. Beasley M. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocarcinoma - epidemiologic considerations. *Hepatology* 1982;2:215-8.
4. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocarcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.
5. Brechot C, Pourcell C, Louise A, Rain B, Tiollais P. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1980;286:533-5.
6. Brechot C. Molecular mechanisms of hepatitis B and C viruses related to liver carcinogenesis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1189-96.
7. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Ventura M, Vall M, Bruguera M, Bru C. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;2:1004-6.
8. Chen DS, Kuo GC, Sung IL, Lai MY, Sheu JC, Chen PJ, Yang PM, Hsu HM, Chang MH, Chen CJ. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990;162:817-22.
9. Clain D, Wartnaby K, Sherlock S. Abdominal arterial murmurs in liver disease. *Lancet* 1966;2:516-9.
10. Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, Dioguardi N, Houghton M. Prevalence of antibodies of hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989;2:1006-8.
11. Colombo M. The natural history of hepatocarcinoma in western countries. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1221-5.
12. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, Simon N, Grigioni W, Alberti A, Beaugrand M, Pisi E. HVC-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995;345:413-5.
13. Di Bisceglie AM, Carithers RL, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;28:1161-5.

14. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, Gelatti U, Portera G, Boffetta P, Nardi G. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC study. *Hepatology* 1997;26:579-84.
15. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura M, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1214-20.
16. El-Serag H, Mason A. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
17. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, Realdi G, Ruol A. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-8.
18. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, Christensen E, Krogsgaard K, Degos F, Carneiro de Moura M. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:77-82.
19. Fattovich G. Progression of hepatitis B and C to hepatocarcinoma in western countries. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1206-13.
20. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivotto PG, Solinas A, Almasio P, Hadziyannis S, Degos F, de Moura MC, Krogsgaard K, Pantalena M, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis.(EUROHEP). *Am J Gastroenterol* 1998;93:896-900.
21. Fowler MJF, Monjardino J, Weller IVD, Lok AS, Thomas HC. Analysis of the molecular state of HBV-DNA in the liver and serum of patients with chronic hepatitis or primary liver cell carcinoma and the effect of therapy with adenine arabinoside. *Gut* 1984;25:611-8.
22. Gonçalves CS, Pereira FEL, Gayotto LCC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianopolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1997;39:165-70.
23. Haydon GH, Jarvis LM, Simmonds P, Harrison DJ, Garden OJ, Hayes PC. Association between chronic hepatitis C infection and hepatocarcinoma in a Scottish population. *Gut* 1997;40:128-32.
24. Heyward WL, Lanier AP, Bender TR, McMahon BJ, Kilkenny S, Paprocki TR, Kline KT, Silimperi DR, Maynard JE. Early detection of primary hepatocellular carcinoma by screening for alpha-fetoprotein in high-risk families. *Lancet* 1983;2:1161-8.
25. Hui A-M, Makuuchi M, Li X. Cell cycle regulators and human hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1635-42.
26. Johnson PJ, Williams SR. Cirrhosis and the aetiology of hepatocarcinoma. *J Hepatol* 1987;4:140-7.
27. Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Hatzakis A, Hsieh CC, Hatzizannis S. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *JAMA* 1991;265:1974-6.
28. Kanematsu T, Sonoda T, Takenaka K, Matsumata T, Sugimachi K, Inokuchi K. The value of ultrasound in the diagnosis and treatment of small hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1985;72:23-5.
29. Kemeny F, Vadrot J, Wu A, Smadja L, Meakins JL, Franco D. Morphological and histological features of resected hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients in the West. *Hepatology* 1989;9:253-7.
30. Kew MC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Hepatitis C virus antibodies in Southern African blacks with hepatocarcinoma. *Lancet* 1990;335:873-4.
31. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH. Inter-relationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibodies to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-5.
32. Kojiro M. Pathology of early hepatocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1203-5.
33. Kudo M. Morphological diagnosis of hepatocarcinoma: special emphasis on intranodular hemodynamic imaging. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1226-31.
34. London WT. Primary hepatocarcinoma - etiology, pathogenesis, and prevention. *Human Pathol* 1981;12:1085-97.
35. Lutwick LI. Relation between aflatoxin, hepatitis B virus, and hepatocarcinoma. *Lancet* 1979;1:755-9.
36. Murakami C, Hino K, Korenaga M, Okazaki M, Okuda M, Nukui K, Okita K. Factors predicting progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-associated hepatitis c virus infection. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:148-52.
37. Nakashima T, Kojiro M. Pathologic characteristics of hepatocarcinoma. *Semin Liver Dis* 1986;6:259-66.
38. Nalpas B, Driss F, Pol S, Hamelin B, Housset C, Brechot C, Berthelot P. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991;12:70-4.
39. Okuda K, Peters RL, Simson IW. Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas: proposal of new classification. *Cancer* 1984;54:2165-73.
40. Oliver JH, Baron RL. Hepatic biphasic contrast-enhanced CT of the liver: techniques, indications, interpretation and pitfalls. *Radiology* 1996;201:1-14.

41. Ray RB, Steele R, Meyer K, Ray R. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 1997;272:10983-6.
42. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. *N Engl J Med* 1981;305:1067-73.
43. Simonetti RG, Cottone M, Craxi A, Pagliaro L, Rapicetta M, Chionne P, Costantino A. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma. [Letter]. *Lancet* 1989;2:1338, 1989.
44. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36:962-72.
45. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Cottone M, Rapicetta M, Marino L, Fiorentino G, Craxi A, Ciccaglione A, Giuseppetti R. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann Intern Med* 1992;116:97-102.
46. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller M, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28:921-5.
47. Stevens CE, Taylor PE, Pindyc J, Choo QL, Bradley DW, Kuo G, Houghton M. Epidemiology of hepatitis C virus. A preliminary study in volunteer blood donors. *JAMA* 1990;263:49-53.
48. Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, Yoshioka F. Value of contrast-enhanced color Doppler sonography in diagnosing hepatocarcinoma with special attention to the "color filled pattern". *J Clin Ultrasound* 1998;26:207-12.
49. Tong MJ, El Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
50. Weiner AJ, Truett MA, Rosenblatt J, Han J. HVC testing in low-risk population. [Letter]. *Lancet* 1990;2:695-8.
51. White E. Life, death, and the pursuit of apoptosis. *Genes Dev* 1996;10:1-15.
52. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, Ogata I, Nishiharu T, Urata J, Takahashi M. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996;200:79-84.
53. Yeh TS, Chen TC, Hsieh LL, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Chen MF. Hepatocellular carcinoma complicated with coexisting hepatolithiasis. pitfalls in diagnosis and management. *Dig Dis Sci* 1998;43:2483-8.
54. Yu MC, Tong MI, Conrags P, Ross RK, Govindarajan S, Henderson BE. Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black and white patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1038-41.
55. Zaman SN, Melia WM, Johnson RD, Portmann BC, Johnson PJ, Williams R. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients. *Lancet* 1985;2:1357-60.

Recebido para publicação em 2/3/1999.  
Aprovado para publicação em 22/7/1999.