



MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA

**CARCINOMA HEPATOCELULAR:
HISTÓRIA NATURAL E SOBREVIVÊNCIA
EM AMOSTRA HOSPITALAR
NO RIO DE JANEIRO**

por

Maria Beatriz Kneipp Dias

Dissertação apresentada com
vistas à obtenção do título de
Mestre em Saúde Pública, sub-
área Epidemiologia Geral

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Koifman

Co-Orientador: Prof. Dr. Mauro Monteiro

Rio de Janeiro, Julho/ 2003

Dias, Maria Beatriz Kneipp

Carcinoma Hepatocelular: história natural e sobrevida em amostra hospitalar / Maria Beatriz Kneipp Dias - 2003

ix, 97 p. : il.

Orientador: Sérgio Koifman

Co-orientador: Mauro Monteiro Correia

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde Pública, sub-área Epidemiologia Geral .

1. Análise de Sobrevida 2. Carcinoma Hepatocelular 3. História Natural

Catálogo na fonte
Centro de Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca Lincoln de Freitas Filho

D541c Dias, Maria Beatriz Kneipp
Carcinoma Hepatocelular: história natural e sobrevida
em amostra hospitalar no Rio de Janeiro./ Maria Beatriz
Kneipp Dias. Rio de Janeiro : s.n., 2003.
35 p., tab

Orientadores: Koifman, Sérgio e Monteiro, Mauro
Dissertação de Mestrado apresentada a Escola Nacional
de Saúde Pública.

1. Carcinoma Hepatocelular 2. Perfis Epidemiológicos
3. Análise de Sobrevida

CDD – 20.ed. – 616.994098153

Ao meu sogro, José
Alfredo, força e incentivo,
mesmo com poucas
palavras.

“Sentados à beira do rio, dois pescadores seguram suas varas à espera de um peixe. De repente, gritos de crianças trincam o silêncio. Assustam-se. Olham para a frente, olham para trás. Nada. Os berros continuam e vêm de onde menos esperam. A correnteza trazia duas crianças, pedindo socorro. Os pescadores pulam na água. Mal conseguem salvá-las com muito esforço, eles ouvem mais berros e notam mais quatro crianças debatendo-se na água. Desta vez, apenas duas são resgatadas. Aturdidos, os dois ouvem uma gritaria ainda maior. Desta vez oito seres vindo correnteza abaixo.

Um dos pescadores vira as costas ao rio e começa a ir embora. O amigo exclama:

- Você está louco, não vai me ajudar?

Sem deter o passo ele responde:

- Faça o que puder. Vou tentar descobrir quem está jogando as crianças no rio.”

Lenda indiana

AGRADECIMENTOS

Ao meu melhor amigo e meu amor Átila, cúmplice e companheiro em todos os momentos, meu porto seguro nas situações de turbulência.

Aos meus pais, Celestino e Norma, e a D. Regina, por compreenderem meus momentos de ausência e apoiarem meus projetos, mesmo sem entendê-los, às vezes.

Aos meus orientadores Sérgio Koifman e Mauro Monteiro pelo apoio e incentivo contínuo antes e durante a realização deste trabalho.

Aos amigos do mestrado, pela alegria da convivência e em especial à Valéria, Luciana e Ana Luiza, com quem partilhei dúvidas e projetos.

A todos os amigos da Coordenação de Programas de Epidemiologia da SMS-RJ, grandes estimuladores em minha formação.

Aos profissionais do serviço de arquivo médico do Instituto Nacional do Câncer (HCI e HCII) que cordialmente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

À Enirtes Melo, Gina Torres e Jane Capelli, pelo carinho e amizade com que me incentivaram a realizar este curso.

Aos meus familiares, irmãos(ãs), cunhados(as) e sobrinhos(as), que mesmo de longe, são uma força constante em minha vida.

A todas as pessoas que contribuíram direta e indiretamente para a conclusão deste trabalho.

E, principalmente, agradeço a Deus, pela graça da vida, a benção da amizade, a alegria do conhecimento e a força do desafio.

Resumo

O presente trabalho procura descrever o perfil epidemiológico e a sobrevida de 1 e 5 anos em uma coorte de pacientes com carcinoma hepatocelular acompanhados no Instituto Nacional do Câncer (INCA), localizado no município do Rio de Janeiro. Foi realizado um estudo retrospectivo de 115 pacientes, matriculados no INCA-RJ no período de 1990 à 2000. Utilizou-se o método de Kaplan Meier e de Regressão de Cox para a análise e construção das curvas de sobrevida.

O perfil da coorte estudada foi de pacientes sintomáticos (94%) em estágio avançado de doença (41,3% estadiamento IV), com média de idade de 53,6 anos, sem variação entre os sexos. A razão M/F encontrada foi de 1,3:1.

A sobrevida de 1 ano foi de 30,5%, com mediana de 4,6 meses. Pela análise univariada, os pacientes com melhor sobrevida foram aqueles submetidos a algum tratamento, com menos de 55 anos, com 1-3 nódulos menores que 10 cm e com nível de alfafetoproteína < 500 ng/ml, os quais apresentaram sobrevida de 1 ano de 44,9%, 36,7%, 46,5% e 44,3%, respectivamente. Apenas 3,4% dos pacientes sobreviveram além de 5 anos. Na análise multivariada, foram construídos dois modelos: no primeiro observou-se uma *Hazard Ratio* (HR) de 3,92 (IC 95% 1,79-8,61) para os pacientes com nódulos múltiplos, controlando as variáveis idade, cirrose e tratamento. No segundo modelo, a HR para os pacientes com nível sérico de alfafetoproteína \geq 500 ng/ml, foi de 2,02 (IC 95% 1,17-3,49), controlando o efeito do tratamento.

A média de idade observada tende a se aproximar dos valores descritos em regiões com alta incidência para o carcinoma hepatocelular, contudo a razão M/F foi inferior ao registrado em áreas com baixa incidência. Os pacientes submetidos a alguma intervenção terapêutica apresentaram melhor sobrevida em relação aos não tratados. Pacientes com alfafetoproteína elevada ou com nódulos múltiplos apresentaram pior prognóstico.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular, Análise de Sobrevida

Abstract

The present study aims to describe the epidemiological profile, including the 1-year and 5-year survival in a cohort of patients with hepatocellular carcinoma followed at National Institute of Cancer (INCA), Rio de Janeiro city. This retrospective study reviewed 115 cases, from 1990 to 2000. The Kaplan Meir method and the Cox's Regression were applied to analyse and to construct the survival curves.

In this cohort, the majority of patients had symptoms (94%), were in a late stage of disease (41.3% stage IV), with a mean age of 53.6 years, not differing by gender. The male-to-female ratio was 1.3:1.

The 1-year survival was 30.5%, with a median survival of 4.6 months. On univariate analysis, the patients that received any treatment, were younger than 55 years old, had 1 to 3 nodules lesser than 10 cm and had an α -fetoprotein < 500 ng/ml performed better, with a 1-year survival of 44.9%, 36.7%, 46.5% and 44.3%, respectively. Only 3.4% of the patients achieved a 5-year survival. On multivariate analysis, two models were constructed. The first model showed a Hazard Ratio (HR) of 3.2 (IC 95% 1.79-8.61) for patients with multiple nodules, controlling for age, presence of cirrhosis and treatment. On the second model, the HR was 2.02 (IC 95% 1.17-3.49) for patients with α -fetoprotein \geq 500 ng/ml, controlling for treatment.

The observed mean age was similar to the values obtained in high incidence areas of hepatocellular carcinoma. However, the male-to-female ratio was inferior to the observed in low incidence areas. The patients that received any therapeutic procedure had a better survival than those not treated. Patients with higher level of α -fetoprotein or multiple nodules had a worse prognosis.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma, Survival Analysis

SUMÁRIO

Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Figuras	vii
Lista de Quadros	viii
I. INTRODUÇÃO.....	01
<i>Incidência e Mortalidade</i>	<i>02</i>
<i>Fatores de risco associados ao Carcinoma Hepatocelular</i>	<i>04</i>
1.1) JUSTIFICATIVA	08
1.2) OBJETIVOS	09
II. MATERIAL E MÉTODOS.....	10
III. RESULTADOS	15
3.1) Análise Descritiva	15
3.2) Análise de Sobrevida	19
IV. DISCUSSÃO	27
V. CONCLUSÃO	34
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
IV. Anexos.....	45

Lista de Tabelas

Tabela 1

Características Sócio-demográficas dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-2000..... 16

Tabela 2

História de Doença Progressiva e fatores de risco associados ao Carcinoma Hepatocelular. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-2000..... 17

Tabela 3

Sinais clínicos e prognósticos dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-2000..... 18

Tabela 4

Análise de Sobrevida de 1 ano dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular, segundo as variáveis selecionadas. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-2000..... 22

Tabela 5

Análise de Sobrevida de 5 anos dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular, segundo as variáveis selecionadas. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-1996..... 25

Lista de Figuras

Fig. 1. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular. INCA-RJ 1990-2000.....	20
Fig. 2. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular. INCA-RJ 1990-1996.....	20
Fig. 3. Análise univariada das curvas de sobrevida de 1 ano do Carcinoma Hepatocelular, segundo faixa etária (a), tratamento (b), tamanho e número de nódulos (c) e nível de alfafetoproteína (d). INCA-RJ 1990-2000.....	21
Fig. 4. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular de acordo com o tipo de tratamento. INCA-RJ 1990-2000.....	23
Fig 5. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular segundo o tamanho/número de nódulos, ajustado para o tratamento. INCA-RJ 1990-2000.....	23
Fig. 6. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular de acordo com o nível de alfafetoproteína, ajustado para o tratamento INCA-RJ 1990-2000.....	24
Fig. 7. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular por tratamento, ajustado para tamanho do tumor, faixa etária e cirrose. INCA-RJ 1990-2000.....	26
Fig. 8. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular por tratamento, ajustada para níveis de alfafetoproteína de 500 ng/ml. INCA-RJ 1990-2000.....	26

Lista de Quadros

Quadro 1.1 - Neoplasias Malignas do Fígado de acordo com localização e a Classificação Internacional de Doenças (CID)	02
Quadro 1.2 - Carcinoma Hepatocelular e exposição ao vírus da hepatite B.	05
Quadro 3.1. Fatores prognósticos pela análise multivariada na sobrevida do Carcinoma Hepatocelular - INCA-RJ 1990-2000 (Regressão de Cox).....	26

I. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas encontram-se entre as principais causas de mortalidade mundial, com variações importantes no seu padrão de ocorrência em diversas regiões do mundo, seja pelas diferenças de suas taxas ou pela localização primária do tumor (Pinto & Curi, 1991). No Brasil, o câncer é a terceira causa de morte, sendo responsável por 11,92% dos óbitos no ano de 1999 (INCA/MS, 2002a), e para 2002, estima-se que tenham ocorrido 337.535 novos casos e 122.600 óbitos por câncer no país (Kligerman, 2002).

Dentre as dez neoplasias mais comuns em todo o mundo encontra-se o carcinoma hepatocelular, com uma incidência anual estimada acima de quinhentos mil casos novos (Wild & Hall, 2000; Conte, 2000a; Bruix & Llovet, 2002), representando mais do que 5% de todas as neoplasias (Bruix et al, 2001).

A Organização Mundial de Saúde considera o carcinoma hepatocelular (CHC) como um importante problema de Saúde Pública, por ser um dos tumores malignos com maior letalidade e com uma sobrevida extremamente curta, podendo a taxa de mortalidade ser utilizada como uma estimativa da sua incidência (Schnitman, 1990; Engstrom et al, 2000). O CHC tem peculiaridades que o distingue dos demais tumores do fígado e de outras neoplasias, possuindo relação única com a cirrose hepática (Gonçalves et al, 1988).

O carcinoma hepatocelular é o tumor mais freqüente entre as neoplasias primárias do fígado. Outros tumores com origem hepática são o colangiocarcinoma, responsável por 5 a 10% dos casos; o hepatoblastoma, que acomete principalmente crianças, e o angiossarcoma, o mais raro dentre os anteriores. Além da incidência, esses tumores também diferem quanto aos fatores de risco, estando o colangiocarcinoma mais associado com infestação por *Clonorchis sinensis* e o angiossarcoma relacionado a exposições a substâncias químicas (Rodella & Picoco, 1996; Higginson et al, 1992).

Os registros de base populacional e hospitalar de câncer geralmente incluem os canceres primários do fígado em uma única categoria (“Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas”), de acordo com a nona e décima revisões da classificação internacional de doenças, codificações 155 e C22, respectivamente (quadro 1.1). Todavia, vale ressaltar que o carcinoma

hepatocelular é responsável por aproximadamente 80% a 90% de todos os casos de câncer de fígado registrados na maioria dos países (Herrera et al, 1984; Engstrom et al, 2000), com exceção da região nordeste da Tailândia, onde o colangiocarcinoma também é endêmico (Tanjgkivanich, 1999; Rodella & Picoco, 1996).

Quadro 1.1 - Neoplasias Malignas do Fígado de acordo com localização e a Classificação Internacional de Doenças (CID)

CID – 9 (155)	CID – 10 (C 22)
155.0 Neoplasma maligno do fígado especificado como primário <i>Carcinoma:</i> de células hepáticas, do fígado especificado como primário, Hepatocelular. Hepatoblastoma	C22.0 Carcinoma de células Hepáticas C22.1 Carcinoma de vias biliares intra-hepáticas C22.2 Hepatoblastoma
155.1 Neoplasma maligno das vias biliares intra-hepáticas, interlobulares: canais biliares ductos biliares intra-hepáticos: canais hepáticos canalículos vias biliares	C22.3 Angiossarcoma do fígado C22.4 Outros sarcomas do fígado C22.7 Outros carcinomas especificados do fígado
155.2 Neoplasma do fígado não especificado como primário ou secundário	C22.9 Neoplasia maligna do fígado, não especificada

1.1) Incidência e Mortalidade

A incidência do carcinoma hepatocelular no mundo é bastante heterogênea, com taxas mais elevadas em países subdesenvolvidos e em áreas com maior densidade demográfica (Bruix et al, 2001; Tavares, 2001). No Sudeste Asiático e África Central, consideradas áreas de alta incidência, estas taxas alcançam 150 casos por 100.000 habitantes ano (Andersson et al, 1996; Wagman et al, 2001). Na China a taxa de incidência do câncer de fígado e vias biliares intra-hepáticas entre os homens, padronizada por idade, varia de 36,2/100.000 em Hong Kong a 72,1/100.000 na região de Qidong (Parkin et al, 1997). Vale ressaltar que cerca de trinta a cinquenta por cento dos casos de hepatocarcinoma incidentes em todo o mundo são registrados nesse país (Schafer & Sorrell, 1999; Wild & Hall, 2000).

Entre as regiões com baixa incidência encontram-se os países da Europa Ocidental e América do Norte. Na Inglaterra (Reino Unido) e Canadá as taxas do

câncer de fígado e vias biliares intra-hepáticas estão ao redor de 3,1 casos por 100.000 habitantes ano entre os homens e 1,4/100.000 no sexo feminino. Nos EUA, apesar do crescimento das taxas de incidência e mortalidade observado nas últimas décadas, estas não ultrapassam 4,0/100.000. A distribuição dos casos entre os subgrupos étnicos é, contudo bastante heterogênea com maior incidência entre os americanos de origem asiática (Parkin et al, 1997; Conte, 2000a). Vale destacar que nos EUA a taxa de incidência padronizada por idade para o carcinoma hepatocelular estimada no período de 1991-1995 foi de 2,4/100.000 habitantes ano, correspondendo à 73,5% de todos os casos de câncer de fígado registrados no SEER (Engstrom et al, 2000).

Na América Latina e em alguns países da Europa meridional e oriental, a incidência estimada do câncer primário de fígado é considerada intermediária: 0,7 a 9,9 casos por 100.000 por ano (Tavares, 2001; Rodella & Picoco, 1996).

Dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) no Brasil revelaram que as maiores taxas de incidência padronizadas para o câncer de fígado e vias intra-hepáticas foram observadas em Porto Alegre, em 1991, variando entre 9,34/100.000 em homens e 3,06/100.000 em mulheres, e menores taxas foram registradas em Campinas, no ano de 1992, com 1,73/100.000 e 0,51/100.000 em homens e mulheres, respectivamente (INCA/MS, 1995).

Quanto a mortalidade, estima-se que em todo o mundo ocorram por ano, aproximadamente, um milhão de óbitos por carcinoma hepatocelular (Tavares, 2001, Andersson et al, 1996), alcançando desta forma uma razão de incidência/mortalidade de 0,98:1 (Shea et al, 2001). No ano de 1996, foram registrados no Japão mais de 32.000 óbitos por CHC, ocupando esta neoplasia o terceiro lugar na mortalidade por câncer entre os japoneses (Dohmen et al, 2000). Entre os norte-americanos estimou-se a ocorrência de 13.600 óbitos por neoplasia hepática para o ano de 1999 (Engstrom et al, 2000).

Neste mesmo ano, no Brasil, o Sistema de Informação sobre Mortalidade registrou a ocorrência de 4.682 óbitos por câncer de fígado e vias-biliares intra-hepáticas, correspondente a um aumento de 8,3% em relação ao ano anterior, ocupando esta localização, o 8º lugar na distribuição absoluta e proporcional (4,10%) de óbitos por câncer no país (INCA/MS, 2002a). No início da década de 80, o câncer de fígado no estado do Rio de Janeiro já ocupava o quinto lugar na

mortalidade proporcional por câncer entre os homens e o sétimo entre as mulheres (Boschi et al, 1991). No período de 1995-1999, a taxa de mortalidade padronizada para o Estado foi de 4,59 e 3,01/100.000 para homens e mulheres, respectivamente (INCA/MS, 2002b).

Apesar da falta de registros específicos para o hepatocarcinoma, descrições de série de casos têm apontado para uma estimativa reduzida deste tumor no Brasil, sendo observadas variações importantes entre as regiões, com relatos de maior frequência nos Estados da Bahia, Espírito Santo e Amazonas (Oliveira e Silva et al, 1990; Gonçalves & Pereira, 1996). Segundo Conte (2000a), a incidência do CHC no município de São Paulo foi de 2,07/100.000 habitantes em 1997, de acordo com dados de morbidade hospitalar. No município do Rio de Janeiro, dados obtidos do Sistema de Mortalidade (SIM) demonstram que a taxa bruta de mortalidade por CHC variou, nos últimos 10 anos, entre 0,7 a 1,9 por 100.000 habitantes.

As diferenças extremas observadas na incidência do carcinoma hepatocelular em várias regiões do mundo apontam para a importância dos fatores ambientais em sua etiologia (Oliveira & Germano, 1997). No sudeste asiático, acredita-se que alta incidência seja devida à prevalência elevada da infecção crônica pelo vírus da Hepatite B (VHB); e na África, juntamente com o VHB, observa-se a exposição às aflatoxinas devido às precárias condições no armazenamento de grãos. Na América do Norte e na Europa Ocidental, tem maior destaque a cirrose secundária à infecção pelo vírus da Hepatite C (VHC) juntamente com a cirrose alcóolica (Tavares, 2001).

1.2) Fatores de risco associados ao carcinoma hepatocelular

Pesquisas em todo o mundo têm comprovado que infecções crônicas pelos vírus das hepatites B e C, abuso de álcool, além da exposição a aflatoxinas, estão associadas à hepatocarcinogênese. Isolados ou atuando de forma sinérgica, esses agentes causam modificações genéticas precipitadoras da ativação de oncogenes e inativação do gene inibidor tumoral p53, acarretando o desenvolvimento do tumor (Oliveira e Silva et al, 1995; Hussain & Harris, 2000). Outros fatores também relacionados à ocorrência do CHC são doenças

metabólicas, como a hemocromatose hereditária e a tirosinemia, e o uso de esteróides anabolizantes (Gonçalves et al, 1988).

Desde os anos 70 é conhecida a relação entre o vírus da Hepatite B (VHB) e a ocorrência do CHC, sendo observado um risco de neoplasia hepática proporcionalmente maior entre os portadores do VHB¹ do que nos não portadores. Esta associação foi demonstrada pela primeira vez em um estudo prospectivo, realizado em Taiwan, na década de 80, onde se observou um risco relativo bastante elevado de CHC entre os portadores de VHB em relação aos não portadores (Beasley et al, 1981). Posteriormente, outros estudos epidemiológicos corroboraram, esta relação em diferentes regiões (Quadro 1.2).

Quadro 1.2 - Carcinoma Hepatocelular e exposição ao vírus da hepatite B

Autores/ano	Local	Estudo	Medida de Associação	IC 95%
Beasley et al, 1981	Taiwan	Coorte	RR 223	28 - 1479
Vall Mayans et al, 1990	Catalônia	Caso-controle	OR 4,9	1,3 - 21,9
Tsukuma et al, 1990	Osaka	Caso-controle	RR 14,3	5,7 - 36,2
Cotrim et al, 1992	Bahia	Caso-controle	OR 15,0* OR 33,0**	3,29 - 68,30 9,13 - 119,28
Ruiz et al, 1998	Peru	Caso-controle	OR 36,3	15,3 - 90,7
Rojas, 2000	Cali	Ecológico	r = 0,90	0,03 - 0,99

* controles com neoplasia em outras localizações

** controles saudáveis

RR = risco relativo OR = odds ratio r = coeficiente de correlação de Pearson

CHC = carcinoma hepatocelular VHB = vírus da hepatite B

Em estudo caso-controle conduzido na região de Ozaka, Japão, observou-se uma *odds ratio* (OR) da ordem de 14,3, quando ajustada para sexo, idade, consumo de álcool e fumo (Tsukuma et al, 1990). No Brasil, também foi descrita maior estimativa do risco relativo entre os portadores de HBsAg, em relação aos não portadores, em dois grupos de comparação distintos (controles saudáveis e com outras neoplasias) (Cotrim et al, 1992). Rojas (2000), em um estudo ecológico realizado em Cali, descreveu uma correlação positiva entre a mortalidade por CHC e a prevalência do HBsAg naquela região.

¹ Define-se como portadores os indivíduos que persistem com o antígeno de superfície do vírus B (HBsAg +) por mais de seis meses, após a infecção aguda. (Befeler & Di Bisceglie, 2000).

Em Shangai, um estudo prospectivo evidenciou além da associação com o vírus da hepatite B, uma forte interação com a exposição a aflatoxinas no desenvolvimento do CHC, no qual o risco relativo entre os indivíduos HBsAg + com presença de aflatoxina em urina foi 10x maior em relação aos indivíduos que possuíam apenas o HBsAg + (Ross et al, 1992).

Aproximadamente 300 milhões de pessoas portadoras do vírus B são passíveis de risco para o desenvolvimento de cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (Forones et al, 1994; WHO, 1996; Lee, 1997), sendo estimada uma incidência de 2,5% dessa neoplasia entre cirróticos e portadores do VHB (Silva, 2001). Na China e no Sudeste Asiático, 60 a 70% dos pacientes com hepatocarcinomas estão infectados pelo VHB (Coelho, 1994; Tavares, 2001). Em áreas com baixa incidência de CHC, a infecção pelo vírus B é responsável por menos que 30% dos casos (Shimotohno, 1995; Zhang et al, 1998). Vale ressaltar que os portadores crônicos do VHB também evoluem para o hepatocarcinoma, sem necessariamente apresentar quadro cirrótico prévio (Silva, 2001).

Quanto ao vírus da hepatite C, estima-se que existam 170 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo (Vento & Cainelli, 2002). Entre 30 a 80% destas pessoas evoluem para a cronicidade, das quais 10 a 25% podem desenvolver um quadro de cirrose hepática (Mendes, 1995). Acredita-se que o tempo transcorrido desde a infecção até o desenvolvimento de cirrose seja de 30 anos ou mais, contudo fatores como o consumo de álcool e co-infecção com vírus B e HIV podem reduzir este tempo para menos de 20 anos. Uma vez estabelecida a cirrose, o risco de carcinoma hepatocelular é de 1 a 4% por ano (Lauer & Walker, 2001).

As taxas de prevalência da hepatite C variam de 0,15% na Escandinávia a 38% no Norte do Egito (Cheney et al, 2000). No Brasil, os dados disponíveis resultam de inquéritos sorológicos desenvolvidos entre grupos populacionais específicos como doadores de sangue e profissionais de saúde, cuja prevalência estimada varia entre 1 e 3% (Paixão, 2001; Silva et al, 1995).

No Japão, o CHC está relacionado ao vírus da hepatite C (VHC) em 50 a 75% dos casos, enquanto que o VHB, não ultrapassa 25%. (Mendes, 1995; Tavares, 2001). A variabilidade genética constitui uma das principais características do VHC, sendo classificado dentro de 6 genótipos e mais de 52

subtipos. Esta heterogeneidade é apontada como um dos fatores que determina a maior ocorrência ou não do CHC nos pacientes portadores da hepatite C, devido à má resposta de alguns genótipos ao tratamento indicado, principalmente o subtipo 1b (Paraná et al, 2000; Tavares, 2001).

No Brasil, em um levantamento de 180 casos de CHC diagnosticados em diferentes centros médicos de 8 estados entre 1992 e 1994, observou-se maior frequência do VHB (HBsAg +) nos estados de Pará, Bahia, Minas Gerais e Espírito Santo, enquanto que na região Sul, São Paulo e Rio de Janeiro verificou-se o predomínio do vírus C (Anti-HCV +) (Gonçalves et al, 1997).

A ação conjunta dos vírus B e C também tem sido estudada. Em uma meta-análise que incluiu 32 estudos caso-controle, publicados entre 1991-1997, cujo objetivo era verificar se o efeito combinado destes dois vírus estaria associado ao maior risco de desenvolver o Carcinoma Hepatocelular, foi observada uma interação aditiva nesta associação (Donato et al 1998).

A Aflatoxina B1 também é descrita como um importante fator etiológico no desenvolvimento do hepatocarcinoma. Trata-se de uma toxina carcinogênica, produzida por fungos que acometem grãos e outros alimentos, como feijão, amendoim, milho e arroz, devido às condições precárias em seu armazenamento. Na década de 80, um levantamento realizado em estabelecimentos comerciais de Belo Horizonte, verificou níveis de aflatoxina B1 acima do permitido pela legislação brasileira em 44% das amostras de amendoim e derivados examinados (Prado, 1983).

Apesar da dificuldade em estimar a ingestão de aflatoxinas e o desconhecimento da quantidade necessária para o desenvolvimento do CHC, estudos epidemiológicos têm evidenciado uma associação positiva com esta neoplasia (Oliveira & Germano, 1997; Stern et al, 2001). Em regiões com altas prevalência de hepatite B, observa-se uma ação sinérgica entre a aflatoxina e o vírus B (Ross et al, 1992; Hussain & Harris, 2000).

A sobrevida do CHC, como sua etiologia, é influenciada por múltiplos fatores, sejam eles relacionados às características gerais do indivíduo ou ao tumor propriamente dito. Assim, destacam-se como importantes fatores prognósticos, o estadiamento e a taxa de crescimento tumoral; o estado clínico do

paciente; a função hepática e a eficácia da intervenção terapêutica (Bruix & Llovet, 2002; Trevisani et al, 2002)

Na maioria dos países, o CHC apresenta um mau prognóstico, principalmente devido ao diagnóstico tardio do tumor, já em fase avançada. A sobrevida destes pacientes, quando não se pode indicar algum tratamento, é reduzida, variando de 3 a 6 meses (Forones et al. 1994).

Nos últimos anos, alguns centros médicos têm observado melhora na sobrevida destes pacientes, relacionada com o diagnóstico precoce do tumor e com técnicas terapêuticas mais eficientes (Bruix & Llovet, 2002). O percentual de CHC detectado precocemente possui relação diretamente proporcional com a sensibilidade do método utilizado para triagem de novos casos (Pittella et al, 1996). Assim, os pacientes portadores de infecção pelo VHB, VHC, cirróticos e com doenças metabólicas devem ser acompanhados periodicamente, através da realização de exames de imagem (ultrassonografia) e controle de níveis séricos de alfafetoproteína, objetivando o diagnóstico do CHC em estágio inicial (Caturelli et al, 2002; Schafer & Sorrell, 1999).

JUSTIFICATIVA:

Estudos sobre mortalidade por carcinoma hepatocelular podem refletir a distribuição epidemiológica da incidência desta neoplasia, uma vez que a sobrevida estimada para este tipo de câncer é muito reduzida. Entretanto, deve-se estar atento à análise criteriosa das taxas de mortalidade encontradas, visto que outros tumores primários de fígado e metástases hepáticas podem ser erroneamente codificados como hepatocarcinoma.

Atualmente, não se dispõe de estudos que retratem a real magnitude e a sobrevida do hepatocarcinoma no município do Rio de Janeiro, e diante das crescentes notificações de casos e de óbitos relacionados aos vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC), supõe-se que possa vir a ocorrer, futuramente, um aumento significativo da incidência desse câncer na população carioca. Aliada a isto, a importante variação regional do carcinoma hepatocelular, devido a

heterogeneidade na distribuição de seus multi-fatores etiológicos, justifica a realização de estudos epidemiológicos que descrevam sua história natural e sobrevida em localidades selecionadas.

Este estudo pretende descrever as principais características e a sobrevida de 1 e 5 anos em uma coorte de pacientes com carcinoma hepatocelular acompanhados em instituição especializada na atenção oncológica, localizada no município do Rio de Janeiro.

OBJETIVOS:

Principal

- ↪ Determinar o padrão epidemiológico de morbi-mortalidade por carcinoma hepatocelular no Instituto Nacional do Câncer/INCA – RJ, no período de 1990-2000.

Específicos:

- ↪ Descrever a distribuição das características sócio-demográficas no universo de casos de Carcinoma Hepatocelular diagnosticados no INCA-RJ, durante o período de 1990 - 2000; e
- ↪ Determinar a sobrevida de 1 e 5 anos do universo de casos de CHC diagnosticados no INCA-RJ, no período analisado.

II. MATERIAL E MÉTODOS:

A população de estudo foi identificada a partir dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC), dos hospitais I e II (HCI e HCII) do Instituto Nacional do Câncer, localizados no município do Rio de Janeiro (INCA-RJ), selecionando-se todos os pacientes matriculados entre 01/01/1990 a 31/12/2000, com descrição topográfica de câncer primário de fígado (CID - 9 155.0 e CID -10 C22.0).

Em 1983 foi implantado o primeiro Registro Hospitalar de Câncer do Brasil, no Instituto Nacional de Câncer, no Rio de Janeiro, em acordo com as normas de padronização preconizadas pela Organização Mundial de Saúde - OMS, através da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer – IARC (Kligerman, 2001). No HCII o registro hospitalar foi implantado em 1993, com coleta de informações retroativas a 1991. Sendo assim, o período de seguimento nesta unidade, foi iniciado a partir de 1991.

No período definido para o estudo, foram registrados 226 pacientes com topografia de neoplasia hepática no Instituto Nacional do Câncer-RJ, sendo 148 registros no HCI e 79 no HCII. Do total de pacientes em ambos os hospitais 45 (19,9%) prontuários não foram analisados pois possuíam registro de histologia referentes a outras neoplasias hepáticas (colangiocarcinoma, hepatoblastoma, sarcoma, linfoma e melanoma) e 22 (9,73%) prontuários não foram localizados.

Entre os pacientes selecionados (159), foi realizada revisão dos prontuários, sendo coletadas as informações quanto ao perfil epidemiológico, sinais prognósticos, tratamento e evolução clínica. As variáveis selecionadas para análise foram separadas em três grupos, a saber:

1. *Características Sócio-demográficas*: sexo, idade, cor (branco, negro, pardo), escolaridade (analfabeto, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau e Superior), município de residência (Rio de Janeiro e outros), peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC), o qual foi classificado segundo os critérios da OMS (*Obesidade*: $IMC \geq 30 \text{ Kg/ m}^2$, *Sobrepeso*: IMC entre 25 – 29,9 kg/m^2 , *Normal*: IMC entre 18,5-24,9 kg/ m^2 e *Baixo peso*: $IMC < 18,5 \text{ kg/ m}^2$);

2. *História de Doença Progressiva e Fatores de Risco:* Diabetes Mellitus, hipertensão arterial, tratamentos cirúrgicos, história de hepatite B e/ou C, antecedentes de câncer na família, hemotransfusão, hábitos de fumo e consumo de álcool.

Quanto ao histórico de diabetes e hipertensão, foram consideradas as informações descritas na anamnese do paciente, registradas no prontuário, por ocasião da admissão.

Dentre os pacientes com história de fumo e consumo de álcool, também buscou-se avaliar o período e a quantidade consumida, não sendo possível, entretanto, realizar uma análise mais consistente, devido à ausência de informações no prontuário.

3. *História da Doença Atual e sinais prognósticos:*

- Cirrose: considerou-se como presente naqueles pacientes com laudo histopatológico de cirrose ativa ou que apresentavam sinais clínicos ou de imagem de cirrose (varizes esofageanas, circulação colateral em abdome, fígado reduzido ou com superfície nodular e ascite, sendo esta última somente considerada quando acompanhada das manifestações clínicas citadas e/ou descartada sua malignidade).
- Ascite: a presença de ascite como sinal prognóstico foi considerada a partir dos laudos de imagem e do exame físico registrados nos prontuários.
- Alfafetoproteína: utilizou-se o exame realizado na admissão do paciente, sendo os resultados estratificados nas seguintes categorias de análise: 0-20 ng/ml, 20-500 ng/ml e \geq 500 ng/ml (Tanizaki et al, 1997;).
- Número de nódulos: foram classificados como único, de 2 a 3 nódulos e nódulos múltiplos.
- Tamanho do tumor: nos tumores único e de até 3 nódulos, utilizou-se como parâmetro o maior diâmetro do maior nódulo observado (Dohmen et al, 2000), categorizando-os em $<$ 5 cm, de 5 a 10 cm e \geq 10 cm. Os casos com múltiplos nódulos foram incluídos nesta análise, classificados somente como “múltiplos”, sendo desconsiderados seus diâmetros, mesmo quando disponíveis nos prontuários, devido à dificuldade em se definir seu real

dimensionamento.

- Estadiamento: a classificação de TNM foi realizada retrospectivamente, a partir das informações dos laudos de exames de imagem (tomografia, ultrassonografia) e quando disponível, pelos laudos de histopatologia (pTNM). Nas situações em que se desconhecia o tamanho do tumor, mas o laudo radiológico descrevia a presença de **massa**, considerou-se que este tumor era maior que 2 cm (INCA/MS, 1998) (anexo 1);
- Marcadores virais: quando disponíveis, foram considerados portadores de hepatite C e B os pacientes com sorologias positivas para Anti-HCV e/ou HBsAg, respectivamente.
- Tratamento: foi avaliada a realização do tratamento (variável dicotômica) e o tipo de tratamento recebido, sendo este categorizado em: cirurgia, quimioembolização, quimioterapia, radioterapia e alcoolização.

Considerou-se como critério de inclusão no estudo a confirmação histopatológica de hepatocarcinoma ou quadro clínico compatível, assim definido: presença de nódulo hepático identificado através de imagem (ultra-sonografia e/ou tomografia computadorizada), acompanhado de alteração de alfafetoproteína (AFP > 400 mg/dl) (Bruix et al, 2001; Honório et al, 1999; Bruix & Llovet, 2002).

Entre os pacientes incluídos foi realizada a análise descritiva da distribuição das variáveis analisadas através da determinação de suas medidas de tendência central e de dispersão. Utilizou-se os testes do Qui-quadrado e de t-Student, para verificar heterogeneidade na distribuição das proporções e nos valores das médias das variáveis categóricas e contínuas, respectivamente, aceitando-se como estatisticamente significantes os valores com p-valor < 0,05.

Posteriormente, foi realizada uma análise de sobrevida da coorte de hepatocarcinoma, definindo-se como início de seguimento a data de admissão no HC/INCA-RJ ou a data do diagnóstico, quando esta era anterior à matrícula. O seguimento foi concluído em 31/12/2001. Para obter as informações quanto à evolução dos casos foram considerados os dados presentes nos prontuários médicos e na ausência destes, foi realizada busca no registro de óbitos do Sistema de Mortalidade das Secretarias Estadual e Municipal de Saúde e/ou contato com familiares.

Considerou-se como desfechos (falhas), todos os casos que foram a óbito por hepatocarcinoma (155.0, CID-9 e C22.0, CID-10) ou quadro clínico compatível (consequência ou complicação devido à neoplasia). Foram considerados como “censura” os pacientes para os quais não foi possível identificar a data do óbito (perda de seguimento), óbito por outra causa ou quando estes encontravam-se vivos ao final do período de seguimento.

Foram construídas curvas de sobrevida e realizada análise univariada utilizando o método de Kaplan Meier, selecionando-se para tanto as seguintes variáveis: sexo, faixa etária (utilizando como ponto de corte a média de idade observada: < 55 anos, ≥ 55 anos), história de fumo, consumo de álcool, tratamento, tipo de tratamento, tamanho e número de nódulos (1 a 3 nódulos < 10 cm, 1 a 3 nódulos ≥ 10 cm e nódulos múltiplos), estadiamento (II, III, IV), níveis de alfafetoproteína (< 500 ng/ml, ≥ 500 ng/ml), presença de ascite e de cirrose. Três pacientes com história de tratamento anterior e em cujos prontuários não constava informação quanto a data do diagnóstico foram excluídos da análise. A comparação entre os estratos de uma mesma amostra foi realizada através do teste log-rank, admitindo-se um nível de significância de 5%.

Para a análise multivariada utilizou-se o modelo de Regressão de Cox, incluindo as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa na análise univariada ($p < 0,05$) e aquelas já descritas como fatores prognósticos relevantes na sobrevida do hepatocarcinoma. Para tanto foi utilizado o método Direto (*enter*) da Regressão de Cox, no qual a seleção das variáveis é controlada pelo pesquisador. Foi definido em 10% o nível de significância para a permanência da variável no modelo.

Na análise de sobrevida de 5 anos, usualmente utilizada nos estudos de câncer, selecionou-se os pacientes matriculados até 31/12/1996 (coorte de 1990-1996), afim de garantir o período mínimo para a observação desde o início do seguimento (5 anos). Também foi descrita a sobrevida de um ano para todos os pacientes incluídos no estudo (coorte 1990-2000), devido à alta letalidade e evolução clínica geralmente de curta duração do hepatocarcinoma.

O processamento dos dados e análise univariada das variáveis foram realizados no programa EPI-INFO versão 6.0. Para a análise e construção das curvas de sobrevida pelo método de Kaplan Meier e de Regressão de Cox

utilizou-se o SPSS *for Windows* 9.0.

Este estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ e do Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro – HC/INCA – RJ, atendendo à resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

III. RESULTADOS:

3.1) *Análise Descritiva*

Dos 159 prontuários selecionados para a análise documental, 115 (72,3%) atenderam aos critérios de inclusão e 27 (17,0%) foram descartados devido ao quadro clínico do paciente e aos exames diagnósticos compatíveis com outras neoplasias, como adenocarcinoma, hemangioendotelioma, câncer gástrico, hepatocolangiocarcinoma, sarcoma, hepatoblastoma, linfoma não Hodgkin, entre outros. Dezesete pacientes (10,7%) tiveram diagnóstico inconclusivo e também não foram incluídos na análise devido a ausência de informações no prontuário que esclarecessem a localização primária. No HCl, 80,0% dos pacientes foram incluídos no estudo, enquanto que no HCII 44,9% foram classificados como inconclusivos ou descartados.

As características gerais dos pacientes são apresentadas na tabela 1, de acordo com as unidades de atendimento (HCl e HCII). Na análise estatística quanto a homogeneidade entre os estratos, pode-se notar que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição das variáveis estudadas e que implicassem em algum obstáculo à análise conjunta dos pacientes de ambas as unidades hospitalares (p -valor $>0,10$).

A média de idade observada foi de 53,6 anos e mediana de 56 anos (desvio padrão 17,2 anos), sem variação entre os sexos, com média de 54,6 (desvio padrão 16,2) entre homens e 52,2 anos (18,5) entre as mulheres (desvio padrão 18,5). A razão M/F encontrada foi de 1,3:1.

Houve predomínio da cor branca (65,2%) e 54% dos pacientes eram analfabetos ou tinham o 1º grau incompleto. Quanto à origem, 42,6% dos pacientes não eram residentes do município do Rio de Janeiro e destes, apenas 10,2% eram procedentes de outros estados. A ocupação mais freqüente entre as mulheres foi de “dona de casa” (46,9%), não sendo observada nenhuma ocupação predominante no sexo masculino.

A ausência de informação quanto ao peso e à altura, dificultou o cálculo do índice de massa corporal (IMC). Dos 62 prontuários que dispunham de tais dados,

apenas 11,3% apresentavam baixo peso ao diagnóstico (IMC < 18,5), segundo a classificação da OMS.

Tabela 1
Características Sócio-demográficas dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular.
Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-2000.

Variável (HCI/HCI)		HCI % (A)	HCI % (B)	Total % (C)	p-valor* (A x B)
Sexo	Masculino	55,7	63,0	57,4	0,50
	Feminino	44,3	37,0	42,6	
	M/F	1,3	1,7	1,3	
Idade	Média (Dp)	53,06 (17,9)	55,2 (14,9)	53,6 (17,2)	0,58
Peso	Média (Dp)	58,1 (10,4)	62,4 (10,9)	59,0 (10,6)	0,98
Altura	Média (Dp)	1,61 (0,093)	1,61 (0,089)	1,61 (0,092)	0,13
	Branco	61,4	77,8	65,2	
Cor	Negro	14,8	11,1	13,9	0,26
	Pardo	23,9	11,1	20,9	
	Baixo peso	10,6	13,3	11,3	
IMC	Normal	63,8	60,1	62,9	0,59
	Sobrepeso	21,3	13,3	19,4	
	Obeso	4,3	13,3	6,5	
	Analfabeto	4,7	14,8	7,1	
Escolaridade	1º g. incompl.	47,7	44,4	46,9	0,24
	1º g. compl.	23,3	18,5	22,1	
	2º grau	19,8	11,1	17,7	
	Superior	4,7	11,1	6,2	
Município de Residência	Rio de Janeiro	55,7	63,0	57,4	0,50
	Outros	44,3	37,0	42,6	

* Teste de Qui-quadrado - variáveis categóricas e *t-student* - variáveis contínuas

A análise da história progressa mostrou que 61,2% dos casos haviam sofrido pelo menos uma intervenção cirúrgica até o momento da matrícula. Aproximadamente, dez por cento eram portadores de diabetes e em 37,5% havia informação de hipertensão arterial (tabela 2). A história de câncer na família foi observada em 36,1% dos casos, com maior frequência entre os parentes de primeiro grau e tendo estômago (4), próstata (4), fígado (3), reto (3) e garganta (3) entre as localizações tumorais mais citadas.

Ainda na tabela 2, quanto aos fatores de risco descritos como associados ao hepatocarcinoma, observou-se que nos prontuários com informação sobre história anterior de hepatite, 30,3% (20) foram afirmativas: sete apresentaram infecção pelo vírus da hepatite B, seis por vírus C e nos demais não havia informação quanto à etiologia. Um paciente referiu infecção pelo vírus A.

Tabela 2
 História de Doença Pgressa e fatores de risco associados ao Carcinoma Hepatocelular. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-2000.

Variável	HCI % (A)	HCII % (B)	Total % (C)	p-valor* (AxB)
Cirurgias anteriores	59,0	70,0	61,2	0,37
Diabetes Mellitus	8,9	13,0	9,8	0,55
Hipertensão Arterial	36,3	41,7	37,5	0,63
Tuberculose	10,8	10,8	10,7	0,98
Hepatite	30,4	30,0	30,3	0,98
História Familiar de Câncer	35,5	38,1	36,1	0,83
Fumo	48,2	37,5	45,8	0,35
Álcool	45,2	40,0	44,0	0,64

* Teste de Qui-quadrado (χ^2)

O consumo de álcool foi referido por 48 (44,0%) pacientes, dos quais em 27,1% (13), todavia, não havia registro no prontuário quanto à quantidade ingerida e cerca de 39,6% informavam que ingeriam bebida alcóolica “socialmente”. Quarenta e quatro por cento dos pacientes que tinham o hábito de beber, fizeram uso de bebida por mais de 15 anos. Entre os fumantes (n=49), 85,4% eram tabagistas há mais de 15 anos (média 31,6 anos e desvio padrão 14,4) e 41,7% fumavam mais de 20 cigarros ao dia. Observou-se uma associação entre o sexo masculino e as variáveis consumo de álcool e fumo, com OR 5,3 (IC 95% 2,29-12,4) e 4,2 (IC 95% 1,85-9,61), respectivamente.

Na avaliação das variáveis correspondentes ao quadro da doença atual também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes das duas unidades hospitalares. A maioria era virgem de tratamento (94,8%) e apenas seis haviam recebido alguma intervenção terapêutica anterior à matrícula no INCA (três pacientes submetidos a hepatectomia, um a quimioterapia, um a hepatectomia e quimioterapia e outro a hepatectomia, quimioterapia e alcoolização²).

A confirmação histopatológica de hepatocarcinoma foi possível em 87% dos casos, sendo os demais inclusos devido ao quadro clínico compatível. Em 56,7% dos casos o tumor era único, com média de 11,8 cm em sua maior dimensão (desvio padrão 6,0 cm). Entre os pacientes que apresentaram 2 ou 3

² Alcoolização: compreende a aplicação de etanol nas lesões neoplásicas, causando a desidratação celular e necrose. Sua aplicação é feita através de injeção percutânea guiada pela ultrassonografia, sendo indicada em lesões com menos de 5 cm e como terapia paliativa (Wagman et al, 2001; Stuart, 2002).

nódulos, 68,8% destes tumores eram menores que 10 cm (8,3 cm em média e 3,3 cm de desvio padrão). Vale destacar que apenas um paciente apresentou três nódulos pelos exames de imagem. Na classificação quanto ao estadiamento da doença, observou-se maior concentração de pacientes no estágio II com 34,3% seguido do IVA com 28,6% (tabela 3).

Tabela 3
Sinais clínicos e prognósticos dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-2000.

Variável	n	%
Confirmação por histopatológico	100	87,0
Número de Nódulos		
Único	59	56,7
2 a 3 nódulos	16	15,4
Múltiplos	29	27,9
Tamanho do Tumor (n=93)		
< 5 cm	11	11,8
5 - 10 cm	15	16,1
≥ 10 cm	38	40,9
Múltiplos	29	31,2
Estadiamento		
I	1	0,9
II	36	34,3
IIIA	18	17,1
IIIB	7	6,7
IVA	30	28,6
IVB	13	12,4
Alfafetoproteína (n=73)		
0 – 20 ng/ml	26	35,6
20 – 500 ng/ml	11	15,1
≥ 500 ng/ml	36	49,3
Quadro de cirrose	42	40,8
Ascite	31	29,5
Sorologia Hepatite B (n=49)		
HBsAg +	8	16,3
Anti-HBc e/ou Anti-HBs + ^a	12	24,5
Anti-HCV + (n=36)	9	25,0
Tratamento ^b	47	42,0
Cirurgia	17	36,2
Quimioembolização	13	27,7
Quimioterapia	7	14,9
Outros	2	4,2
Mais de um tipo de Tratamento ^c	8	17,0
Total de pacientes	115	100,0

^a Quatro pacientes com Anti-HCV reativo.

^b Excluídos três pacientes com tratamento anterior e com informação incompleta

^c Cirurgia/QMT(5); Cirurgia/Quimioembolização(1); QMT/Quimioembolização(2)

A presença de cirrose foi observada em 42 pacientes, seja por confirmação histopatológica (biópsia) em 38,1% ou pela evidência clínica, sendo a mais freqüente as varizes de esôfago (33,3%). Entre os demais, a classificação foi estabelecida pela presença de dois ou mais sinais ou sintomas clínicos de cirrose. Em 29,5% dos pacientes havia descrição de ascite. Entre os prontuários que dispunham do resultado de alfafetoproteína na admissão (n=73), 35,6% dos pacientes apresentaram valores normais (< 20 ng/ml) e em 49,3% dos resultados o nível de alfafetoproteína foi superior a 500 ng/ml. O número de prontuários em que constavam resultados de pesquisa de marcadores virais para hepatite B e C foi reduzido, apenas 49 (42,6%) e 36 (31,3%), respectivamente. Entre os casos que foram testados, 19,1% tiveram sorologia positiva para HBsAg (hepatite B) e 25% para Anti-HCV (hepatite C).

Quarenta e dois por cento dos pacientes receberam algum tipo de tratamento, sendo que 36,2% destes foram submetidos unicamente à intervenção cirúrgica, 27,7% a quimioembolização e oito pacientes (17,0%) receberam mais de um tipo de tratamento. Entre os pacientes tratados, 82,2% não apresentavam ascite ($\chi^2 = 3,71$ p-valor = 0,054) e 54,8% tinham nódulo maior que 10 cm ($\chi^2 = 8,19$ p-valor = 0,017). Dentre os pacientes que não receberam nenhum tratamento, 66,1% foram considerados “fora de possibilidade terapêutica” e 17,8% evoluíram para óbito antes de serem submetidos a qualquer tratamento.

O tempo médio de seguimento foi de 11 meses (desvio padrão 17,1 meses), com mediana de 4,1 meses e variando de 2 dias a 111 meses. O percentual de censura foi de 21,7%, sendo 20 pacientes devido à perda de seguimento, quatro sobreviventes ao final do período de acompanhamento e um paciente evoluindo para óbito devido à outra causa básica, segundo o atestado (“fribilação atrial - I48” CID -10).

3.2) Análise de Sobrevida

A sobrevida mediana geral dos pacientes com hepatocarcinoma diagnosticados no período de 1990 à 2000 foi de 4,6 meses (IC 95% 2,5-6,8) e a sobrevida de 1 ano foi de aproximadamente 31,0% (fig. 1). Naqueles pacientes diagnosticados entre 1990 - 1996, observou-se uma sobrevida de 1, 3 e 5 anos de

36,6%, 20,5 e 3,4%, respectivamente, com mediana de 4,6 meses (IC 95% 2,0-7,3) (fig. 2).

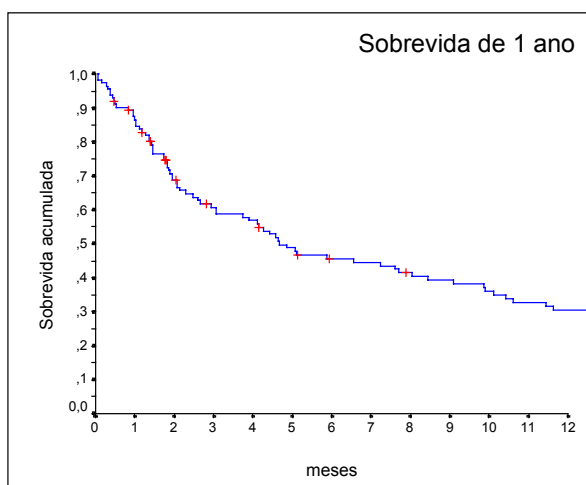


Fig. 1. Função de sobrevivência dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular. INCA-RJ 1990-2000

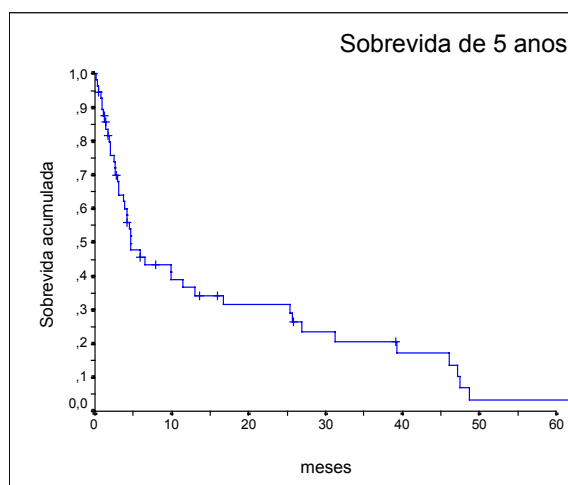
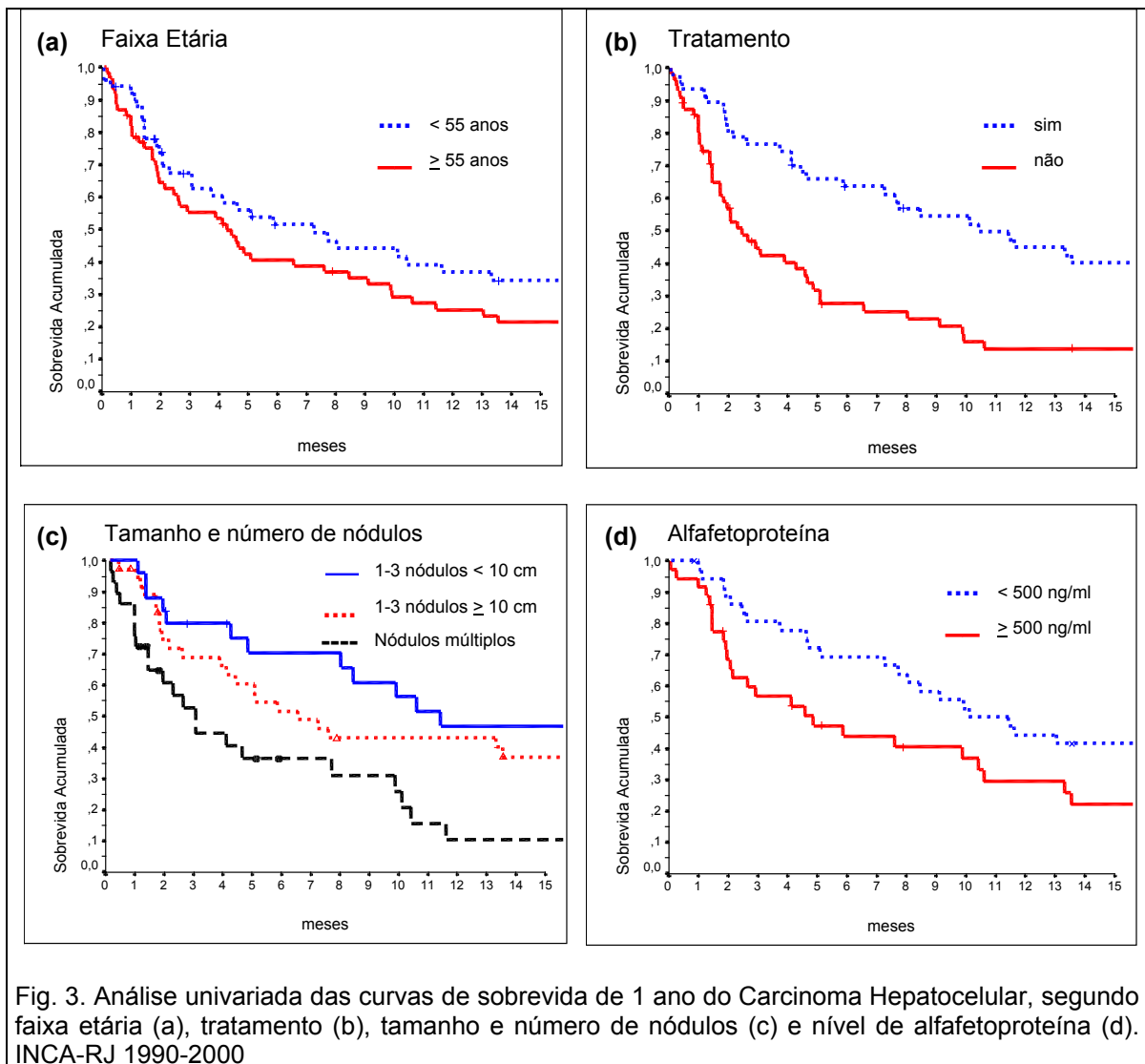


Fig. 2. Função de sobrevivência dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular. INCA-RJ 1990-1996

Na análise univariada das curvas de sobrevivência de 1 ano não foi observada diferença significativa entre as unidades HC I e HC II do INCA-RJ ($p= 0,9291$). Entre as variáveis sócio-demográficas a faixa etária menor de 55 anos apresentou melhor sobrevivência em relação ao grupo mais idoso ($p=0,089$) (fig. 3), com medianas de 7,7 e 4,4 meses, respectivamente. Em relação ao hábito de fumar e o consumo de álcool as curvas de sobrevivência não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, podendo-se observar entretanto, que enquanto 25% dos fumantes sobrevivem além de 13 meses, esse mesmo percentual entre os não fumantes sobrevive além de 25,7 meses (tabela 4).

Quanto às variáveis prognósticas, foi observada sobrevivência mediana maior que 10 meses naqueles pacientes que receberam tratamento, que possuíam 1-3 nódulos menores que 10 cm e cujos níveis de alfafetoproteína eram inferiores à 500,0 ng/ml (fig. 3). Os pacientes com estadiamento III apresentaram uma sobrevivência mediana duas vezes maior em relação aos classificados nos estádios II e IV, embora sem diferenças estatisticamente significativas entre as curvas ($p=0,1898$) (tabela 4).



A sobrevida mediana observada entre os pacientes de acordo com o tipo de tratamento recebido foi de 16,6 meses entre os submetidos à ressecção hepática e de 13,4 meses para os outros tratamentos realizados (tabela 4 e figura 4).

A análise de sobrevida de um ano entre os pacientes matriculados no período de 1990 a 2000, demonstrou um melhor prognóstico no grupo mais jovem (36,7%), naqueles submetidos a algum tratamento (44,9%), com 1-3 nódulos menores que 10 cm (46,5%) e com nível de alfafetoproteína mais baixos (44,3%) (tabela 4).

Tabela 4

Análise de Sobrevida de 1 ano dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular, segundo as variáveis selecionadas. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-2000.

Variável	Sobrevida (%)	p-valor*	Distribuição da sobrevida de 1 ano (meses)		
			Mediana	Percentis 25 75	
Unidade					
HC I	31,5	0,9291	4,6	1,9	24,7
HC II	27,2		4,9	1,0	13,0
Sexo					
Masculino	29,0	0,6939	4,9	1,5	13,3
Feminino	32,2		4,6	1,7	26,9
Faixa Etária					
< 55 anos	36,7	0,0892	7,7	1,9	26,9
≥ 55 anos	25,2		4,4	1,7	13,0
Fumo					
Sim	28,6	0,4518	5,9	2,1	13,5
Não	34,0		4,9	1,8	25,7
Álcool					
Sim	36,6	0,7430	5,1	1,8	24,7
Não	27,3		5,1	1,7	25,7
Tamanho do Tumor					
< 10 cm	46,5	0,0065	11,4	4,9	38,8
≥ 10 cm	40,0		6,6	1,9	25,7
Múltiplos	10,4		3,1	1,0	10,1
Ascite					
Sim	25,3	0,1415	3,1	1,0	13,0
Não	36,5		7,7	1,9	26,9
Quadro de cirrose					
Sim	21,2	0,0977	3,1	1,5	9,9
Não	35,1		7,6	2,1	25,7
Estadiamento**					
II	32,5	0,1898	4,9	1,9	26,9
III	40,5		9,9	2,1	39,3
IV	23,5		4,3	1,8	11,6
Alfafetoproteína					
< 500 ng/ml	44,3	0,0085	10,1	4,6	31,8
≥ 500 ng/ml	29,5		4,9	1,8	13,5
Tratamento					
Sim	44,9	0,0001	10,1	2,7	31,8
Não	13,8		2,5	1,1	8,0
Tipo de Tratamento					
Cirurgia	60,5	0,0594	16,6	2,6	47,1
Outros tratamentos	28,7		13,4	4,1	27,0

* teste de log-rank

**Estádio I não incluído na análise (n=1)

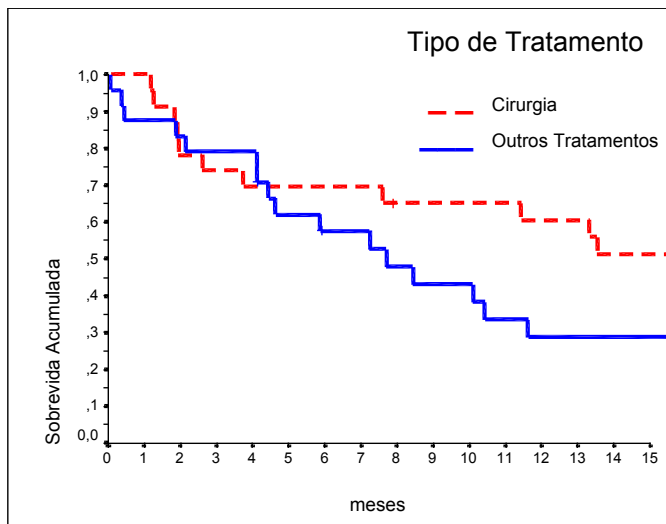


Fig 4. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular de acordo com o tipo de tratamento. INCA-RJ 1990-2000

Entre os pacientes submetidos a algum tratamento, para aqueles que apresentavam 1-3 nódulos maiores que 10 cm, a sobrevida mediana observada foi de 7,6 meses, enquanto que naqueles com tumores menores foi de 31,2 meses. Já os pacientes tratados com menos de 55 anos de idade apresentaram uma sobrevida mediana seis vezes maior, quando comparados aos pacientes não tratados, 13,3 e 2,1 meses, respectivamente. Os pacientes não tratados com nódulos múltiplos, estadiamento IV e sexo feminino apresentaram mediana inferior a 2 meses.

Na análise das outras variáveis, controlando o efeito do tratamento, observou-se diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida para o nível sérico de alfafetoproteína ($p=0,014$) e tamanho/número de nódulos ($p=0,012$) (fig. 5 e 6).

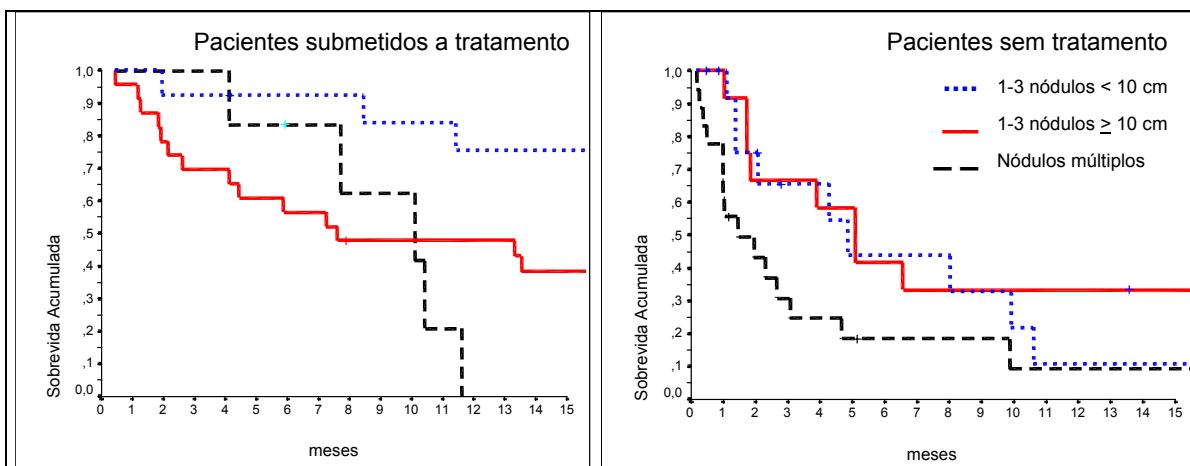


Fig 5. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular segundo o tamanho/número de nódulos, ajustado para o tratamento. INCA-RJ 1990-2000

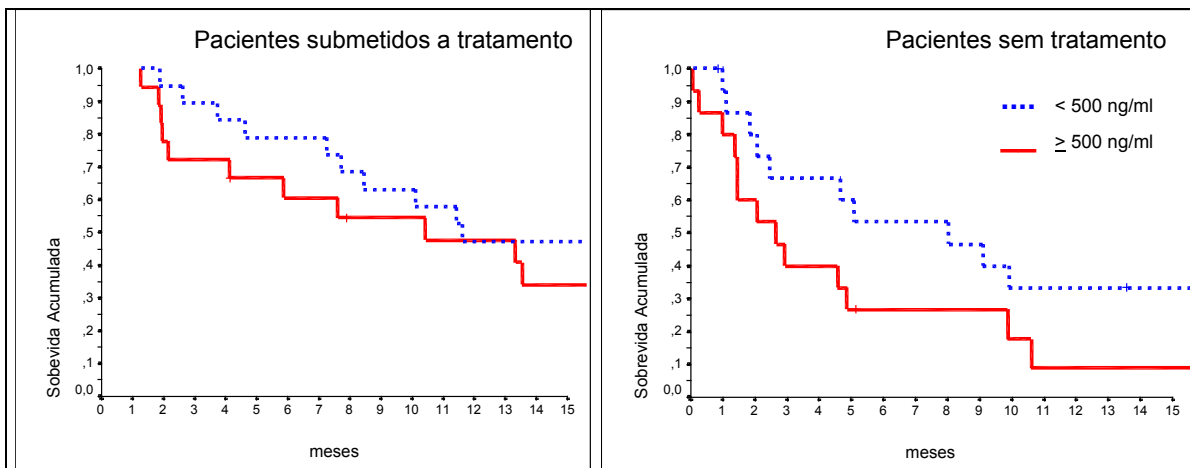


Fig. 6. Função de sobrevivência dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular de acordo com o nível de alfafetoproteína, ajustado para o tratamento. INCA-RJ 1990-2000

No grupo de pacientes matriculados entre 1990 à 1996 a sobrevivência de 5 anos do hepatocarcinoma foi de 17% para os pacientes com 1-3 nódulos menores que 10 cm, 8,3% para os tratados e de 10% para aqueles com menos de 55 anos. Nos demais estratos, todos os pacientes tiveram sobrevivência menor que 5 anos (tabela 5).

A análise multivariada foi realizada com as variáveis que apresentaram associação significativa na análise univariada, (“tratamento”, “tamanho e número de nódulos” e “nível de alfafetoproteína”), sendo também incluídas as variáveis descritas como fatores prognósticos para o hepatocarcinoma (“estadiamento do tumor” e “ascite”), como também “cirrose” e “faixa etária”, por apresentarem nível de significância limítrofe (p -valor < 0,10).

O percentual de pacientes com informação ignorada quanto ao nível de alfafetoproteína foi elevado, mas diante de sua importância na sobrevivência do carcinoma hepatocelular, optou-se por analisar a coorte de duas maneiras: na primeira não considerou-se a variável “alfafetoproteína” na análise, incluindo-se todos os pacientes da coorte; a segunda incluiu somente os pacientes com resultados de alfafetoproteína disponíveis. Assim, foram obtidos dois modelos que descrevem o efeito conjunto das variáveis selecionadas na sobrevivência da coorte estudada.

Tabela 5

Análise de Sobrevida de 5 anos dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular, segundo as variáveis selecionadas. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. 1990-1996. (n=56)

Variável	Sobrevida (%)	p-valor*	Distribuição da sobrevida de 5 anos (meses)		
			Mediana	Percentis 25	75
Sexo					
Masculino	8.9	0.6320	6.6	2.6	39.3
Feminino	-		4.6	2.5	26.9
Faixa Etária					
< 55 anos	10.0	0.1074	25.3	3.1	39.3
≥ 55 anos	-		4.4	1.9	13.0
Fumo					
Sim	-	0.2048	4.7	3.1	11.4
Não	5.5		9.9	2.7	46.1
Álcool					
Sim	-	0,1727	4,6	2,1	13,0
Não	-		6.6	2,9	31,2
Tamanho do Tumor					
< 10 cm	17.0		31.2	11.4	48.7
≥ 10 cm	-	0.0201	6.6	3.9	26.9
Múltiplos	-		3.1	1.0	9.8
Ascite					
Sim	-	0.0581	3.1	1.1	13.0
Não	5.3		9.9	2.7	39.3
Quadro de cirrose					
Sim	7.1	0.5650	4.1	1.7	9.9
Não	-		6.6	2.5	26.9
Tratamento***					
Sim	8.3	0.0008	16.6	4.1	39.3
Não	-		2.9	1.5	9.8
Estadiamento**					
II	8.5	0.7368	4.6	3.1	26.9
III	-		11.4	2.1	39.3
IV	-		4.1	2.5	25.7
Alfafetoproteína					
< 500 ng/ml	-	0.1108	13.0		
≥ 500 ng/ml	-		4.6		

* teste de log-rank

**Estádio I não incluído na análise (n=1)

***Excluídos pacientes submetidos a tratamento anterior

No primeiro modelo, através do método Direto (*Enter*) da Regressão de Cox, permaneceram no modelo as variáveis “tratamento”, “faixa etária”, “tamanho do tumor” e “presença de cirrose”. Os pacientes não tratados apresentaram uma razão de risco de morrer (Hazard Ratio - HR) duas vezes maior em relação aos tratados, controlando o efeito das demais variáveis. Também observou-se uma

estimativa de risco maior (HR 3,92) para os pacientes com nódulos múltiplos, quando comparados àqueles com 1-3 nódulos menores que 10 cm, controlando-se o efeito das demais variáveis do modelo (tratamento, idade e cirrose) (quadro 3.1 e figuras 7 e 8).

Quadro 3.1. Fatores prognósticos pela análise multivariada na sobrevida do Carcinoma Hepatocelular - INCA-RJ 1990-2000 (Regressão de Cox)

Modelo 1					
Variáveis*	β	p-valor	HR	IC 95%	
Tratamento	0,7328	0,0105	2,08	1,187	3,647
Idade >55 anos	0,5812	0,0356	1,79	1,040	3,074
Tamanho		0,0025			
1-3 nódulos \geq 10 cm	1,0011	0,0073	2,72	1,309	5,656
Múltiplo	1,3675	0,0006	3,92	1,791	8,605
Cirrose	0,5666	0,0549	1,76	0,988	3,143
Modelo 2					
Variáveis*	β	p-valor	HR	IC 95%	
Tratamento	0,9090	0,0020	2,48	1,393	4,423
Alfafetoproteína \geq 500ng/ml	0,7039	0,0113	2,02	1,172	3,486

* Categorias de referência: Tratamento "sim"; Idade " \leq 55 anos"; Tamanho "1-3 nódulos < 10 cm", Cirrose "não" e alfafetoproteína "<500 ng/ml"

A partir do modelo 1 foi incluída a variável "alfafetoproteína" e como pode ser observado no quadro 3.1, com a inserção desta variável as demais não foram significativas como fatores prognósticos. Neste modelo os pacientes com níveis séricos mais elevados de alfafetoproteína apresentaram uma razão de risco 2 vezes maior em relação ao grupo de referência (alfafetoproteína < 500 ng/ml).

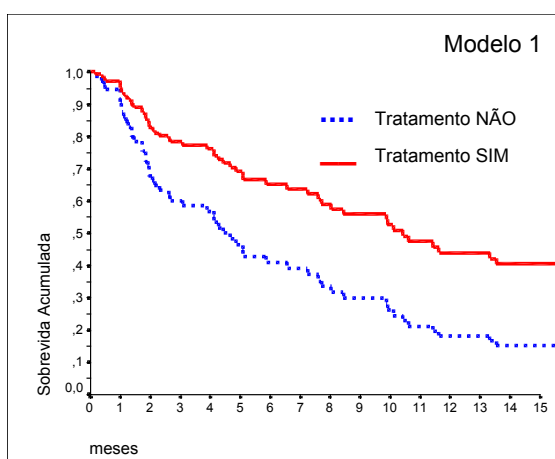


Fig. 7. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular por tratamento, ajustado para tamanho do tumor, faixa etária e cirrose. INCA-RJ 1990-2000

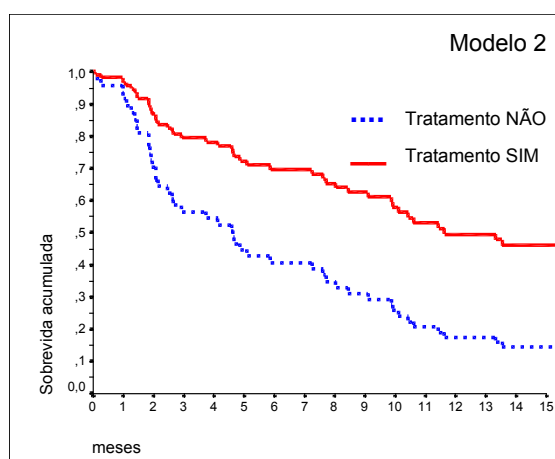


Fig. 8. Função de sobrevida dos pacientes com Carcinoma Hepatocelular por tratamento, ajustada para níveis de alfafetoproteína de 500 ng/ml. INCA-RJ 1990-2000

IV. DISCUSSÃO

Por se tratar de um estudo retrospectivo tendo como principal fonte de informação dados secundários (registros e laudos disponíveis nos prontuários dos pacientes), algumas informações não puderam ser recuperadas, gerando um percentual significativo de dados ignorados em algumas variáveis, que limitaram a análise, principalmente no que se refere à história natural do hepatocarcinoma.

Dentre as variáveis referentes às características sócio-demográficas, destacou-se no presente estudo a distribuição segundo sexo dos casos de hepatocarcinoma, cuja razão M/F foi de 1,3:1, relativamente equivalente aquela observada por Sanchez (1997) em um grupo de pacientes mexicanos (1:1). Apesar de não ser descrita em outros estudos, esta distribuição similar entre homens e mulheres poderia refletir uma incidência baixa do CHC em nosso meio. Entretanto, nos EUA, onde a taxa de incidência do hepatocarcinoma é reduzida, a razão M/F é duas vezes maior, aproximadamente 2 à 2,7:1 (Shea et al, 2001; Ahmad et al, 2001), enquanto que em Hong Kong, cujas taxas de incidência padronizadas entre os homens atingem 36,2/100.000, a razão observada varia de 4,2 a 5:1 (Ng et al, 1995; Poon et al, 2002a). No Brasil, um inquérito realizado em 1996 em alguns centros hospitalares registrou uma razão de 3,4:1 para todo o grupo estudado. Na avaliação da distribuição entre os centros, contudo, o Espírito Santo apresentou uma razão de 7,3:1, enquanto que no Rio de Janeiro observou-se a menor relação M/F 2:1 (Gonçalves et al, 1997).

O predomínio do CHC no sexo masculino tem várias justificativas como a maior tendência do homem em tornar-se portador crônico do VHB e evoluir para cirrose (Ng et al, 1995), maior prevalência de hepatite C, susceptibilidade genética e exposições a outros fatores hepatocarcinogênicos, como álcool e aflatoxinas (Engstron et al, 2000). Em nossa coorte de pacientes, observou-se pela análise bivariada que o consumo de álcool apresentou uma distribuição diferenciada e com forte associação com o sexo masculino (OR 5,3 IC 95% 2,3-12,4), porém, apesar disto, esta variável não interferiu na razão M/F. Na análise das demais variáveis, não foram observadas diferenças significativas entre os sexos, com exceção do fumo que também esteve associado ao sexo masculino.

Seria interessante destacar o estudo realizado no Peru, por Ruiz e colaboradores (1998) cuja razão M/F entre os pacientes com sorologia positiva

para hepatite B foi de 2,9:1, enquanto que entre os casos com resultado negativo houve um leve predomínio do hepatocarcinoma entre as mulheres (M/F 0,8:1), demonstrando a importância do vírus B no desenvolvimento do CHC entre os homens. Infelizmente, em nossa coorte de pacientes, o percentual de resultados de sorologia para o diagnóstico das hepatites virais foi muito reduzido, não permitindo analisar adequadamente a ação destes importantes fatores de risco no grupo estudado.

A prevalência do antígeno de superfície do vírus B (HBsAg) e do anticorpo do vírus C (Anti-HCV) também estão relacionados à idade do aparecimento do hepatocarcinoma. Em um estudo multicêntrico realizado no Japão, Tanizaki e colaboradores (1997), encontraram uma população mais jovem entre os portadores de HBsAg + (média de 52,1 anos) e entre os pacientes com Anti-HCV + , a média de idade observada foi de 62,9 anos ($p < 0,01$). Na Itália, onde o CHC acomete pessoas mais idosas (média de 60 a 65 anos), aproximadamente 60% dos pacientes são portadores de hepatite C (Trevisani et al 2002; Lerose et al 2001).

É interessante notar que a média de idade encontrada em nossa coorte de estudo (53,6 anos) aproxima-se da observada em Hong Kong, região com alta incidência do CHC, com médias de 53,9 (Ng et al, 1995) e 53,0 anos (Poon et al, 2002a), e bem aquém daquela observada em países como Estados Unidos e Inglaterra, nos quais o surgimento do CHC ocorre entre a 6ª e a 7ª década de vida.

O percentual de diabéticos referidos em nosso grupo de estudo não divergiu da prevalência estimada para a população carioca, que é de aproximadamente 8%, entre os adultos acima de 30 anos (SMS-RJ, 2003b). Alguns autores têm discutido a contribuição do Diabetes Mellitus (DM) no prognóstico do CHC (Ikeda et al, 1998), e como fator de risco para o seu desenvolvimento (Adami et al, 1996). Como a prevalência do diabetes tende a ser maior em pacientes cirróticos, devido à alteração que apresentam no metabolismo dos carboidratos, e o quadro cirrótico é um importante fator de risco para o CHC, ainda não há consenso sobre a relação temporal com esta co-morbidade (Toyoda et al, 2001; Poon et al, 2002b).

Toyoda e colaboradores (2001) encontraram uma prevalência de 15,8% de DM entre pacientes com CHC, não sendo todavia informada a prevalência na população japonesa, que permitisse identificar possíveis variações. Em Hong Kong, a prevalência de DM observada entre pacientes com CHC foi de 11%, pouco diferenciando da prevalência descrita entre a população adulta daquela cidade, em torno de 9,4% (Poon et al, 2002b). Em ambos os estudos não foram descritas diferenças na sobrevida entre os pacientes diabéticos e não-diabéticos.

Em 37,8% dos prontuários havia registro de hipertensão arterial prévia, ou seja, anterior ao diagnóstico de carcinoma hepatocelular, informação esta referida pelo paciente durante a anamnese. Apesar de não haver descrição sobre a hipertensão arterial nos estudos de hepatocarcinoma, a prevalência desta comorbidade no grupo analisado foi aproximadamente duas vezes maior que aquela observada na população do Rio de Janeiro, estimada em 20% na população com mais de 20 anos (SMS-RJ, 2003a).

Quanto às características clínicas dos pacientes, o percentual de cirrose (40,8%) descrito nos registros hospitalares foi menor do que o observado por outros autores em centros hospitalares do Rio de Janeiro e de diferentes estados brasileiros, variando entre 50% a 85% (Gonçalves et al, 1997; Tavares, 2001). Estes centros, em sua maioria, fazem acompanhamento a pacientes com hepatopatia crônica, decorrentes de hepatites virais, alcoólica e outras, as quais evoluem em sua maioria para quadros cirróticos, e cujo diagnóstico é feito principalmente por confirmação histopatológica em estágios iniciais. O mesmo é observado em estudos de outros países, onde a prevalência de cirrose nos casos de hepatocarcinoma é maior que 85% (Castells et al, 1993; Lerose et al, 2001; Chevret et al, 1999; Dohmen et al, 2000).

Uma hipótese a ser discutida em relação ao percentual reduzido de pacientes cirróticos em nossa coorte é o sub-diagnóstico, ou seja, pacientes em estágios iniciais ou intermediários de cirrose que não foram identificados pela ausência de biópsia e exame histopatológico, lembrando que 62 % dos pacientes foram classificados como cirróticos por apresentarem sinais clínicos já avançados como varizes esofageanas e ascite.

Diante dos resultados apresentados anteriormente é obscuro descrever quais fatores etiológicos poderiam ter afetado a coorte analisada, uma vez que

apenas 40% apresentavam quadro cirrótico e a informação quanto à história de consumo de álcool e os resultados de marcadores virais foram insuficientes ou ignorados em aproximadamente 40% e 60% dos prontuários, respectivamente. Ainda que não fosse pretensão deste estudo identificar e analisar os principais fatores envolvidos na gênese do carcinoma hepatocelular, acreditamos que tais informações são imprescindíveis para compreender o comportamento desta neoplasia em nosso meio.

Dentre os pacientes não tratados, 66,1% foram considerados inaptos para qualquer terapêutica, demonstrando a agressividade do tumor e/ou diagnóstico tardio. Apesar disso, o percentual dos nossos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico (20,0%) esteve de acordo com o descrito na literatura, de que somente 10 a 40% dos pacientes com CHC são passíveis de ressecção cirúrgica definitiva (Conte, 2000b; Engstrom et al, 2000).

O perfil de nossa coorte de estudo foi de pacientes sintomáticos (94%) em estágio avançado de doença (41,3% estadiamento IV) apresentando desta forma, uma sobrevida mediana inferior a 5 meses, equivalente ao estudo de Castells et al (1993) que observaram uma sobrevida mediana de 4,4 meses entre pacientes espanhóis. Em outros estudos, mesmo em pacientes sintomáticos, são registradas medianas de sobrevida melhores, variando de 8 a 13 meses (Lerose et al, 2001; Trevisani et al, 2002). Na avaliação de uma coorte de pacientes atendidos em um hospital universitário do Rio de Janeiro, não é citada a sobrevida mediana, mas observou-se que 75% desses evoluíram para óbito em menos de 6 meses (Tavares, 2001).

A sobrevida de 1 e 5 anos encontrada em nossas coortes de estudo ficou aquém daquelas observadas em outras áreas. A sobrevida de 1 ano do hepatocarcinoma em regiões da Itália, atinge 65% (Lerose et al, 2001), e em Viena foi de aproximadamente 41%. Neste mesmo grupo de pacientes austríacos foi descrita uma sobrevida de 5 anos de 15,9% (Schoniger-Hekele et al, 2001), equivalente ao percentual observado entre pacientes japoneses, de 15,3% (Dohmen et al, 2000). Vale destacar que nos EUA, dados de base populacional, registraram sobrevida de 1 e 5 anos para o período de 1992-1996 de 22% e 5%, respectivamente (El Serag et al, 2001).

O tratamento, quando realizado, é um dos principais fatores que intervêm na melhor sobrevida do carcinoma hepatocelular, haja vista que muitos estudos têm avaliado a sobrevida geral e livre de doença, com início de seguimento a partir da realização do tratamento. Assim, pacientes diagnosticados precocemente e submetidos à ressecção cirúrgica apresentam melhores curvas de sobrevida em relação aos sintomáticos e outros tratamentos (Takata et al, 2000; Honório et al, 1999; Chevret et al, 1999).

No nosso estudo, os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico apresentaram sobrevida de 1 ano de 60,0%, contra 28,7% daqueles submetidos a outras intervenções terapêuticas ($p=0,059$), demonstrando que a melhor sobrevida observada entre os pacientes tratados ocorreu principalmente devido à ressecção do tumor. Poon e colaboradores (2002a) observaram uma sobrevida de 5 anos de 27,5% entre os pacientes ressecados com tumor maior que 10 cm. Em São Paulo, em um grupo de 20 pacientes analisados, não foi observada diferença na sobrevida entre os pacientes ressecados e aqueles submetidos à quimioembolização ($p= 0,49$) (Honório et al, 1999).

Bruix & Llovet (2002), comparando estudos recentes, alertam para as diferenças observadas na sobrevida do hepatocarcinoma, pois refletem a heterogeneidade das coortes analisadas, incluindo pacientes em estágios avançados com um número menor de pacientes efetivamente tratados.

A alfafetoproteína (AFP) é um marcador tumoral imprescindível no acompanhamento de pacientes cirróticos e hepatopatas crônicos para o diagnóstico precoce do CHC (Forones et al, 1995; Chalasani et al, 1999; Bruix et al, 2001). Além disso, níveis elevados de alfafetoproteína também são relatados como importante fator prognóstico na sobrevida do CHC. Deve-se estar atento, todavia, para os diferentes parâmetros adotados nos estudos realizados. A sobrevida de 1 ano entre pacientes italianos com níveis acima de 32, 5 IU/l foi de 63,6%, com mediana de 14 meses (Lerose et al, 2001); entre os chineses foi observada uma sobrevida mediana de 10 meses para os pacientes com alfafetoproteína $>100,00$ ng/ml (Poon et al, 2002a).

Em nosso estudo, a AFP ≥ 500 ng/ml apresentou pior prognóstico, com mediana de 4,9 meses, sobrevida esta melhor do que a observada por Chevret e colaboradores (1999) em pacientes com os mesmos níveis de alfafetoproteína,

cuja mediana foi de 2,5 meses (IC 95% 2,0 - 3,0).

No Japão, um estudo multicêntrico observou um risco três vezes maior nos pacientes com níveis de AFP \geq 500 ng/ml em relação aqueles com níveis menores (HR 3,11 IC 95% 2,47-3,90) e na análise multivariada, o risco foi aproximadamente duas vezes maior (HR 1,88 IC 95% 1,33 - 2,66) (Tanizaki et al, 1997). Em nosso segundo modelo, observamos uma razão de risco de igual valor (HR 2,02 IC 95% 1,17 - 3,49).

Neste mesmo estudo realizado entre os japoneses, o número de nódulos também foi um importante fator prognóstico. A HR observada pela análise multivariada foi de 2,0 (IC 95% 1,37 - 4,97) entre os pacientes com mais de 3 nódulos. Em nosso grupo, pacientes com nódulos múltiplos (> 3) apresentaram, uma HR quatro vezes maior em relação a pacientes com 1-3 nódulos menores que 10 cm, controlando o efeito da idade, tratamento e cirrose, mas não o da alfafetoproteína(modelo 1 da regressão de Cox).

Como acontece com a alfafetoproteína, também deve-se ter atenção ao observar os diferentes pontos de corte descritos nos estudos em relação ao tamanho do tumor, uma vez que a classificação do pequeno hepatocarcinoma tem sofrido mudanças rápidas. No início dos anos 80 era definido como < 5 cm e no final desta mesma década, alguns centros no Japão já o classificavam como < 2 cm (Dohmen et al, 2002). Os tumores menores de 5 cm apresentam sobrevida de 3 anos, da ordem de 79% após tratamento, declinando para cerca de 40% em tumores maiores (Conte, 2000a). Apenas 11,8% dos nossos pacientes apresentavam nódulos menores que 5 cm e a sobrevida de 1 ano do CHC observada entre os pacientes com 1-3 nódulos menores que 10 cm foi de 46,5%, independente de ter recebido tratamento.

Quanto ao estadiamento, observou-se uma equivalência nas medianas de sobrevida de 1 ano entre o estágio II (4,9 meses) e IV (4,3 meses) e melhor sobrevida no estágio III (9,9 meses). Tais resultados divergem do descrito em outros estudos, onde é apontada a piora gradativa da sobrevida conforme o estágio mais avançado da doença. Como não havia descrição da classificação do estadiamento do tumor, fez-se necessária uma “nova classificação” dos casos por um médico especialista, o que foi realizado a partir das informações dos laudos radiológicos disponíveis ou registrados em prontuário, as quais, infelizmente, não

foram satisfatórias. Por isso, acreditamos que o percentual de pacientes com estadiamento III tenha sido subestimado, principalmente pela ausência de dimensão dos nódulos múltiplos, sendo estes casos classificados em estadiamento II, pois não era possível definir se algum nódulo era maior que 2 cm. Assim, nossos dados em relação à classificação TNM devem ser vistos com cautela, pois acreditamos que tenha ocorrido um erro sistemático de classificação, levando a uma reduzida precisão na determinação desta variável.

V. CONCLUSÃO:

Este trabalho analisou, através de um estudo retrospectivo, o perfil epidemiológico de morbidade de uma coorte de pacientes com Carcinoma Hepatocelular no Rio de Janeiro, descrevendo as principais características sócio demográficas (idade, sexo, cor, fumo), fatores de risco e sinais prognósticos (consumo de álcool, hepatite, tratamento, tamanho do tumor, cirrose, alfafetoproteína); sendo também realizada a análise de sobrevida de 1 e 5 anos desta coorte hospitalar.

A média de idade tende a se aproximar dos valores observados em regiões com alta incidência para o carcinoma hepatocelular, contudo a razão M/F observada foi inferior ao registrado em estudos realizados em áreas com baixa incidência.

A sobrevida de 1 ano e 5 anos foi de 30,5% e 3,4 %, respectivamente, com mediana de 4,6 meses, demonstrando a agressividade do tumor e/ou o diagnóstico tardio do carcinoma hepatocelular.

Apesar do grupo analisado apresentar um perfil de pacientes sintomáticos e em estágio avançado da doença, aqueles submetidos a algum tratamento apresentaram melhor prognóstico em relação aos não tratados e o percentual de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico (20,0%) esteve de acordo com o descrito na literatura.

A alfafetoproteína mostrou-se um importante fator prognóstico, uma vez que os pacientes com níveis séricos mais elevados apresentaram uma razão de risco 2 vezes maior em relação ao grupo com níveis abaixo de 500 ng/ml (HR 2,02). Em relação ao tamanho/número de nódulos, registrou-se pior prognóstico entre os pacientes com nódulos múltiplos.

Os dois modelos obtidos pela análise multivariada da regressão de Cox, corroboram e divergem de outros modelos obtidos em diversos estudos fora do Brasil. Esta ambigüidade reflete, de certo modo, a heterogeneidade da ocorrência do carcinoma hepatocelular e reforça a necessidade de realizar estudos locais e específicos afim de caracterizar de forma mais adequada o perfil e a sobrevida desta neoplasia.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ADAMI, H-O. CHOW, W-H.; NYREN, O.; BERNE, C.; LINET, M. S.; EKBOM, A. et al, 1996. Excess risk of primary liver cancer in patients with Diabetes Mellitus. *J. Natl Cancer Inst* 88: 1472-1477.
- AHMAD, S. A.; BILIMORIA, M. M.; WANG, X.; IZZO, F.; DELRIO, P.; MARRA, P.; BAKER, T. P.; PORTER, G. A.; ELLIS, L. M.; VAUTHEY, J. N.; DHAMOTHARAN, S. & CURLEY, S. A., 2001. Hepatitis B or C virus serology as a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 5(5): 468-476.
- ANDERSSON, C.; BJERSING, L. & LITHNER, F., 1996. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria, *Journal of Internal Medicine*, 240: 195-201.
- BEASLEY R. P.; HWANG, L-H.; LIN, C-C. & CHIEN, C-S. 1981. Hepatocellular Carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *The Lancet*, 2:1129-1133.
- BEFELER, A. S. & Di BISCEGLIE, A. M., 2000. Infections of the Liver. Hepatitis B. *Infectious Disease Clinics of North America*, 14 (3): 617-632.
- BOSCHI, C.; COLEMAN, M. P. & CASTILHO, E. A., 1991. Diferenciais regionais de mortalidade por câncer no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1979-1981. *Revista de Saúde Pública*, 25(4): 267-275.
- BRUIX, J.; SHERMAN, M.; LLOVET, J. M.; BEAUGRAND, M.; LENCIONI, R.; BURROUGHS, A. K.; CHRISTENSEN, E.; PAGLIARO, L.; COLOMBO, M. & RÓDES, J., 2001. Clinical Management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *Journal of Hepatology*, 35: 421-430.
- BRUIX, J. & LLOVET, J. M., 2002. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 35 (3): 519-524.

- CASTELLS, L.; VARGAS, V.; COMAS, P.; GARCIA SUREDA, D.; VIDAL, X.; ESTEBAN, R. & GUARDIA, J., 1993. Hepatocellular carcinoma: clinical aspects, diagnosis and survival in 140 cases. *Med Clin (Barc)*, 100 (12): 441-446.
- CATURELLI, E.; BARTOLUCCI, F.; BIASINI, E.; VIGLIOTTI, M. L.; ANDRIULLI, A.; SIENA, D. A.; ANTINO, V. & BISCEGLIA, M., 2002. Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *American Journal of Gastroenterology*, 97(2): 397-405.
- CHALASANI, N.; SAID, A. NESS, R. HOEN, H. & LUMENG, L., 1999. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of a national survey. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(8): 2224-2229.
- CHENEY, C. P.; CHOPRA, S. & GRAHAM, C., 2000. Infections of the liver – Hepatitis C. *Infectious Disease Clinics of North America*, 14 (3): 633-660.
- CHEVRET, S.; TRINCHET, J-C.; MATHIEU, D.; RACHED, A. A.; BEAUGRAND, M. & CHASTANG, C. 1999. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 31:133-141.
- COELHO, S. M., 1994. Hepatites por vírus. In: SCHECHTER, M.; MARANGONI; D.V. *Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 262-264.
- CONTE, V. P., 2000a. Carcinoma Hepatocelular: Parte 1 Considerações gerais e diagnóstico. *Arquivos de Gastroenterologia*. 37 (1): 58-66.
- CONTE, V. P., 2000b. Carcinoma Hepatocelular: Parte 2 Tratamento. *Arquivos de Gastroenterologia*. 37 (2): 133-141.
- COTRIM, H., MOTA, E.; LEITE, L.; SILVA, L. & LYRA, L., 1992. A case-control on

the association of hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in Northeast Brazil, *Revista de Saúde Pública*, 26(5): 301-5..

DOHMEN, K., SHIRAHAMA, M., ONOHARA, S., MIYAMOTO, Y., TORII, Y., IRIC, K., ISHIBACHI, H., 2000 . Differences in survival based on the type of follow-up for the detection of hepatocellular carcinoma: an analysis of 547 patients. *Hepatology Research*. 18: 110-121.

DONATO, F.; BOFFETA, P.; PUOTI, M., 1998. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer*. 75: 347-354.

EL SERAG, H. B.; MASON, A. C. & KEY, C. 2001. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology*. 33(1): 62-65.

ENGSTRON, P. F.; SIGURDSON, E. & EVANS, A. A. 2000. Primary neoplasms of the liver. In: BAST Jr, R. C.; KUFE, D. W.; POLLOCK, R. E. et al. *Cancer Medicine*. 5ª edição. American Cancer Association. p. 1391-1401

FORONES, N.M., QUEIROZ, L. A. G. P.; BLUM, V. F.; PARISE, E. R. SZEYNFELD, J.; TRIVINO, T. & BARBOSA, V. P., 1994. Hepatocarcinoma: análise de 14 casos *Revista da Associação Médica Brasileira*. 40(4): 300-302.

FORONES, N.M., QUEIROZ, L. A. G. P.; FERRAZ, M. L. G. & PARISE, E. R., 1995. Alfetoproteína nos tumores de fígado e hepatopatias benignas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 41(2) : 91-93.

GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L & ZAGO, M. P. 1988. Carcinoma Hepatocelular *Arquivos de Gastroenterologia*. 25(4) : 207-217.

GONÇALVES, C. S. & PEREIRA, F. E. L., 1996. Carcinoma Hepatocelular no Brasil: Mito ou realidade? *Moderna Hepatologia*, 26(1):3-4.

GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L. & GAYOTTO, L. C. C., 1997.

- Hepatocellular Carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.*, 39 (3).
- HERRERA, M.; TAMAYO, R. P.; URIBE, M.; SOSA, R. & OROZCO, H., 1984. Cancer primario de hígado. Experiencia de 67 casos estudiados en el Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran. *Rev. Investig. Clin.* 36(2): 103-107.
- HIGGINSON, J.; MUIR, C. S. & MUÑOZ, N., 1992. *Human cancer: epidemiology and environmental causes*. Cambridge University Press. p. 296-310.
- HONÓRIO, R.; GIL, J. Z.; GIOVANONI, M.; FRANCISCO Jr., J.; LUSTRE, W.; TRIVIÑO, T. & FORONES, N. M., 1999. Carcinoma Hepatocelular: tratamento de 23 casos. *Arquivos de Gastroenterologia.* 36(2) : 68-71.
- HUSSAIN, S. P. & HARRIS, C. C., 2000. Molecular epidemiology and carcinogenesis: endogenous and exogenous carcinogens. *Mutation Research.* 462: 311-322.
- IKEDA, Y.; SHIMADA, M.; HASEGAWA, H.; GION, T.; KAJIYAMA, K.; SHIRABE, K. et al, 1998. Prognosis of hepatocellular carcinoma with Diabetes Mellitus after resection. *Hepatology* 27: 1567-1571.
- INCA/MS, 1995. Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. *Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional: Pro-Onco, Volume II.*
- INCA/MS, 1998. Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. *Classificação dos tumores malignos TNM. 5ª edição 1997 – UICC*
- INCA/MS, 2002a. Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: Gráfica do Pro-Onco
- INCA/MS, 2002b. Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. *Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999.* Rio de Janeiro.
- KLIGERMAN, J. 2001. Registro hospitalar de câncer no Brasil. *Revista Brasileira*

de. *Cancerologia* (Editorial) 47(4):357-359.

KLIGERMAN, J., 2002. Estimativas sobre a Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 2002 *Revista Brasileira de. Cancerologia* 48(2):175-179.

LAUER, G. M. & WALKER, B. D., 2001. Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 345 (1): 41-53.

LEE, W. M., 1997. Hepatitis B Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 337 (24): 1733-1743.

LEROSE, R.; MOLINARI, R.; ROCCHI, E.; MANENTI, F. & VILLA, E. 2001. Prognostic features and survival of hepatocellular carcinoma in Italy: impact of stage of disease. *European Journal of cancer*. 37: 239-345.

MENDES, C. G. F., 1995. Hepatite C: Epidemiologia e importância. *Moderna Hepatologia*, 23(1):5-7.

NG, I. O. L.; NG, M. M. T.; LAI, E. C. S. & FAN, S. T., 1995. Better survival in female patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 75(1) 18-22.

OLIVEIRA e SILVA, A.; ROLDAN-MOLINA, F.; SANTOS, T. E.; SANTO, G. C.; MIRANDA, M. P.; GENZINI, T.; NEVES, L. B. & D'ALBUQUERQUE, L. A. C., 1990. O diagnóstico do Carcinoma Hepatocelular (CHC) realizado através da pesquisa de marcadores sorológicos tumorais. *Arquivos de Gastroenterologia*. 27(2) : 83-94.

OLIVEIRA e SILVA, A.; D'ALBUQUERQUE, L. A. C.; CHAIB, E.; SAAD, W. A. & PINOTTI, H. W., 1995. Pequeno Carcinoma Hepatocelular. *Arquivos de Gastroenterologia*. 32(1): 15-18.

OLIVEIRA, C. A. F. & GERMANO, P. M. L., 1997. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. *Revista de Saúde Pública*. 31 (4):471-424.

PAIXÃO, J. B. A., 2001. Aspectos Epidemiológicos das Hepatites Virais. In:

- ALVES, J.G. *Hepatites*. Rio de Janeiro. Rubio. p. 1-11.
- PARANÁ, R.; VITVITSKI, L.; BERBY, F.; PORTUGAL, M.; COTRIM, H. P.; CAVALCANTE, H.; LYRA, L. & TREPO, C., 2000. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes, *Arquivos de Gastroenterologia*. 37(4): 213-217.
- PARKIN, D. M.; WHELAL, S. L.; FERLAY, J.; RAYMOND, L. & YOUNG, J., 1997. *Cancer Incidence in five continents*. IARC Lyon 143 vol. VII. IARC Science Pub. 120. Lyon International Agency for Research on Cancer. p. 832-833
- PINTO, F. G. & CURI, P. R., 1991. Mortalidade por neoplasias no Brasil (1980/1983/1985): agrupamento dos Estados, comportamento e tendências. *Revista de Saúde Pública*, 25(4): 276-281.
- PITTELLA, A.M.; MENDES, C. G. F.; MÉXAS, P. P. F.; & MENDES, T. F., 1996. Etiofisiopatogenia e Diagnóstico – Carcinoma Hepatocelular. *Moderna Hepatologia*, 24(1):5 –10.
- POON, R. T.; FAN, S.T. & WONG, J., 2002a. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *Journal of American College of Surgeons*. 194(5): 592-602.
- POON, R. T.; FAN, S.T. & WONG, J. 2002b. Does Diabetes Mellitus influence the perioperative outcome or long term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma? *The American Journal of Gastroenterology* 97 (6):1480-1488.
- PRADO, G., 1983. Incidência de aflatoxina B1 em alimentos. *Revista de Farmácia e Bioquímica*. 5(2): 147-157.
- RODELLA, S. & PICOCO, C., 1996. Epidemiologia dei tumori maligni del fegato. *Ann. Ist. Super. Sanità*. 32 (4): 595-610.
- ROJAS, J. H., 2000. Asociación de las incidencias de hepatoma, las cirrosis y la

hepatitis B en Cali. *Biomédica*. 20: 283-288.

ROSS, R. K.; YUAN, J. M.; YU, M. C.; WOGAN, G. M.; QUIAN, G. S.; TU, J. T.; GROOPMAN, J. D.; GAO, Y. T. & HENDERSON, B. E., 1992. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 339:943-946.

RUIZ, E.; ALMONTE, M. P. H. M.; PIZARRO, R.; CELIS, J.; MONTALBETI, J. A. & URBANO, R., 1998. Infección con virus de la hepatitis B y hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Perú: Estudio de casos y controles. *Rev. Gastroenterol. Perú*. 18(3): 199-212.

SÁNCHEZ, R. M.; CARRILLO, F. J. O.; MOLINA, J. M. R.; GOEPFER, R. H.; OCAÑA, L. F. O. & CROCIFOGLIO, V. A., 1997. Carcinoma Hepatocelular. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev. Gastroenterol. Méx*. 62(1): 34-40.

SCHAFER, D. F. & SORRELL, M. F., 1999. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 353: 1253-1257.

SCHNITMAN, A., 1990. Análise da fidedignidade da declaração da causa básica de morte por câncer em Salvador, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 24: 490-496.

SCHÖNIGER-HEKELE, M.; MÜELLER, C.; KUTILEK, M.; OESTERREICHER, C.; FERENCI, P. & GANGL, A., 2001. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *GUT*. 48(1): 103-109.

SHEA, K. A.; FLEMING, L. E.; WILKINSON, J. D.; WOHLER-TORRES, B. & MCKINNON, J. A., 2001. Hepatocellular carcinoma in Florida ethnic and racial distribution. *Cancer*. 91(5): 1046-1051.

SHIMOTOHNO, K., 1995. Hepatitis C virus as a causative agent of hepatocellular carcinoma. *Intervirology* 38:162-169.

SILVA, L.; PARANÁ, R.; MOTA, E. COTRIM, H. P.; BOËNNEC-McCURTEY, M.L.;

- VITVITINSKY, L.; PADUA, A.; TREPO, C. & LYRA, L., 1995. Prevalência do vírus da hepatite C em populações urbana e rural no nordeste do Brasil – Estudo piloto. *Arquivos de Gastroenterologia*, 32(4): 168-171.
- SILVA, A. C., 2001. Manifestações clínicas das hepatites virais. In: ALVES, J.G. *Hepatites*. Rio de Janeiro. Rubio, p. 43-68.
- SMS/RJ. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro 2003a – Perfil do programa de hipertensão arterial. *Gerência do Programa de Hipertensão* (on line). <http://www.saude.rio.rj.gov.br>.
- SMS/RJ. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro 2003b – Relatório da campanha de diabetes e hipertensão. *Gerência do Programa de Diabetes* (on line). <http://www.saude.rio.rj.gov.br>.
- STERN, C. M.; UMBACH, D. M.; YU, M. C.; LONDON, S. J.; ZHANG, Z-Q. & TAYLOR, J. A., 2001. Hepatitis B, aflatoxin B₁ and p53 codon 249 mutation in hepatocellular carcinomas from Guangxi, People's Republic of China, and a meta-analysis of existing studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 10: 617-625.
- STUART, K. E. *Hepatic carcinoma, primary*. (on line) <http://www.emedicine.com/med/ONCOLOGY.htm> Consulta em 05/02/2002.
- TAKATA, M.; YAMANAKA, N.; TANAKA, J.; MAEDA, S.; OKAMOTO, E.; YASOJIMA, H.; UEMATSU, K.; WATANABE, H. & URAGARI, Y., 2000. What patients can survive disease free after complete resection for hepatocellular carcinoma?: A multivariate analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 30(2): 75-81.
- TANGKIVANICH, P.; THEAMBOONLERS, A.; HIRSH, P.; THONGNGAM, D.; KULLAVANIJAYA, P. & POOVORAWAN, Y., 1999. Hepatitis viruses and chronic liver disease. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 30(3): 489-495.
- TANIZAKI, H.; RYU, M.; KINOSHITA, T.; KAWANO, N.; KONISHI, M.; CHO, A.;

- NAKATSURA, T.; NATSUME, T.; TAKAHASHI, S.; SUGITA, M.; IZUISHI, K.; YOSHINO, M.; FURUSE, J.; IWASAKI, M. & TSUBONO, Y., 1997. Comparison of clinical features and survival in patients with hepatitis B and C virus-related hepatocellular carcinoma. *Japanese Journal Clinic of Oncology* 27(2): 67-70.
- TAVARES, G. C, 2001. Hepatites B, C e Carcinoma Hepatocelular. In: ALVES, J.G. *Hepatites*. Rio de Janeiro. Rubio. p.205-213
- TOYODA, H.; KUMADA, T.; NAKANO, S.; TAKEDA, I.; SUGIYAMA, K.; KIRIYAMA, S.; TANIKAWA, M.; SONE, Y. & HISANAGA, Y., 2001. Impact of Diabetes Mellitus on the prognosis of patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 91(5): 957-963.
- TREVISANI, F.; DE NOTARIIS, S.; RAPACCINI, G.; FARINATI, F.; BENVENÙ, L.; ZOLI, M.; GRAZI, G. L.; DEL POGGIO, P.; DI NOLFO, M. A.; BERNARDI, M. & ITALIAN LIVER CANCER GROUP, 2002. Semiannual an annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on stage and patient survival (Italian experience). *The American Journal of Gastroenterology*. 97(3):734-744.
- TSUKUMA, H.; HIYAMA, T.; TANAKA, S.; NAKAO, M.; YABUUCHI, T.; KITAMURA, T.; NAKANISHI, K.; FUJIMOTO, I.; INOUE, A.; YAMAZAKI, H. & KAWASHIMA, T., 1990. A case-control study of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan. *International Journal of Cancer*, 45: 231-236.
- VALL MAYANS, M.; CALVET, X.; BRUIX, J.; BRUGUERA, M.; COSTA, J.; ESTÈVE, J. BOSCH, F. X.; BRU, C. & RODES, J., 1990. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *International Journal of Cancer*. 46: 378-381.
- VENTO, S. & CAINELLI, F., 2002. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol? *Lancet*. 2: 303-309.
- WAGMAN, L. D.; ROBERTSON, J. M.; VENOK, P.; OHEIL, B. & HOLF, P. M.,

2001. Liver gallbladder and biliary tract cancers. In: PAZDUR, R.; CORA, L. R.; HOSKINS, W. J. & WAGMAN, L. D. *Cancer Management: a multidisciplinary approach*. 5ª edição.

WILD, C. P. & HALL, A. J., 2000. Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries, *Mutation Research*, 462: 381-393.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expanded programme on immunization: hepatitis B vaccine – making global progress. Geneva: Oct.1996.

ZHANG, J-Y.; DAÍ, M.; WANG, X.; LU, W-Q.; LI, D-S.; ZHANG, M-X.; WANG, K-J.; DAÍ, L-P.; HANG, S-G.; ZHOU, Y-F. & ZHUANG, H., 1998. A case-control study of hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. *International Journal of Epidemiology*. 27: 574-578.

Tumor Primário

TX o tumor primário não pode ser avaliado;

T0 não há evidência de tumor primário;

T1 Tumor único com 2 cm ou menos em sua maior dimensão e sem invasão vascular;

T2 Tumor único, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, com invasão vascular; ou tumores múltiplos limitados a um lobo, nenhum deles com mais de 2 cm em sua maior dimensão, sem invasão vascular; ou em sua maior dimensão, com ou sem invasão vascular.
tumor solitário com mais de 2 cm em sua maior dimensão, sem invasão vascular.

T3 Tumor único, com mais de 2 cm em sua maior dimensão, com invasão vascular; ou tumores múltiplos limitados a um lobo, nenhum deles com mais de 2 cm em sua maior dimensão, com invasão vascular; ou tumores múltiplos limitados a um lobo, qualquer um deles com 2 cm ou mais em sua maior dimensão, com ou sem invasão vascular.

T4 Tumores múltiplos em mais de um lobo, ou tumor(es) que invade(m) um ramo principal da(s) veia(s) porta ou hepática; ou tumor(es) com invasão direta de outros órgãos adjacentes que não a vesícula biliar; ou tumor(es) que perfura(m) o peritônio visceral

Linfonodos Regionais

NX os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 metástase em linfonodos regionais

Metástase à distância

MX a presença de metástase não pode ser avaliada

M0 ausência de metástase à distância

M1 metástase à distância

Estadiamento

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III A	T3	N0	M0
Estádio III B	T1/T2/T3	N0	M0
Estádio IV A	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV B	Qualquer T	Qualquer N	M1