



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE



KELLYANE SANTANA DIAS CARVALHO

**CARCINOMA HEPATOCELULAR EM NÃO CIRRÓTICOS:
RELEVÂNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Salvador
2016**

CARVALHO, K. S. D.

CARCINOMA HEPATOCELULAR EM NÃO CIRRÓTICOS: RELEVÂNCIA E...

2016



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



KELLYANE SANTANA DIAS CARVALHO

**CARCINOMA HEPATOCELULAR EM NÃO CIRRÓTICOS: RELEVÂNCIA E
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof^a. Dr^a Helma Pinchemel Cotrim

Salvador
2016

C331 Carvalho, Kellyane Santana Dias
CARCINOMA HEPATOCELULAR EM NÃO CIRRÓTICOS: RELEVÂNCIA E
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS / Kellyane Santana Dias Carvalho. --
Salvador, 2016.
60 f.

Orientadora: Helma Pinchemel Cotrim.
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Medicina
e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia, UFBA, 2016.

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Cirrose hepática. 3.
Hepatites virais. 4. Esteatoepatite não-alcoólica. I. Cotrim,
Helma Pinchemel. II. Título.

KELLYANE SANTANA DIAS CARVALHO

**CARCINOMA HEPATOCELULAR EM NÃO CIRRÓTICOS:
RELEVÂNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Dissertação de autoria de Kellyane Santana Dias Carvalho intitulada “Carcinoma hepatocelular em não cirróticos: relevância e características clínicas”, apresentada a Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Salvador, 19 de dezembro de 2016.

Banca Examinadora

Profa. Carla Hilário Daltro
Doutora em Medicina, UFBA

Profa. Lourianne Nascimento Cavalcante
Doutora em Medicina, UFBA

Profa. Vivianne Mello
Mestre em Medicina, UFBA

Aos meus pais, pelo amor eterno;

Às minhas irmãs, pela amizade e carinho;

Ao meu esposo, pelo estímulo e paciência.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof. Dra Helma Pinchemel Cotrim, pela confiança e honra de trabalhar ao seu lado.

Ao Prof. Dr Luciano Espinheira pela imensurável participação na execução desse projeto.

À Profa. Dra Carla Hilário Daltro pela sua alegria e brilhantes aulas que marcaram o início de minha jornada.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), por todo o apoio e ensinamentos; e aos funcionários do PPgMS, pela disponibilidade de sempre.

Aos alunos do PIBIC, Thalisson Tolentino, Cayanne Hanucha, Érika Sirqueira e Valéria Moreira pela grande ajuda no desenvolvimento deste trabalho. Aos pacientes, pela participação na pesquisa.

À Dra Tereza Virgínia pelo incentivo constante e confiança em meu trabalho.

Aos meus amados pais, Antonio Dias dos Santos e Rosângela Santana Dias, pelo eterno amor e modo como cuidam de mim.

Às minhas irmãs, Sharlene Santana Dias e Suelene Santana Dias, pelo nosso “amor de irmãs”, por compartilharmos nossos sonhos e nossa indissolúvel união.

Ao meu esposo, Eric Carvalho, pelo companheirismo e por ser tão importante em minha vida. Graças a sua paciência e compreensão, alcançamos mais uma conquista, meu amor.

Aos meus amigos, Paulo Marcelo, Emanuel, Fernanda e João Francisco pela parceria de tantos anos.

Agradeço principalmente ao Senhor Deus, por me conduzir e restaurar-me aonde quer que eu vá.

“Confia teus negócios ao Senhor e teus planos terão bom êxito”

Provérbios, 16.3

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGIA.....	15
4. RESULTADOS	17
4.1. Artigo de revisão.....	17
4.2. Artigo original.....	32
4.3. Letter to the editor	44
5. CONCLUSÕES.....	47
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
7. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS.....	49
ANEXOS	
Anexo A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa – HUPES – UFBA	50
Anexo B – Resumos publicados em anais de congressos.....	56
B.1 – Congresso Brasileiro de Hepatologia 2015 (pôster 4).....	56
B.2 – Congresso Brasileiro de Hepatologia 2015 (pôster 6).....	57
B.3 – Hepatologia do Milênio 2016 (pôster 16).....	58
Anexo C – Capítulo de livro	59

LISTAS DE TABELAS

1. REVIEW ARTICLE

1.1 Table 1 – Clinical background of included studies. 30

1.2 Table 2 – Prevalence and risk factors of HCC in non-cirrhotic HCC31

2. ARTIGO ORIGINAL

2.1 Tabela 1: Características clínicas de 169 casos de carcinoma hepatocelular
.....41

2.2 Tabela 2: Características clínicas dos casos de carcinoma hepatocelular em não
cirróticos e cirróticos42

2.3 Tabela 3: Características tumorais dos pacientes com carcinoma hepatocelular na
ausência de cirrose43

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgHBs	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
BH/LB	Biópsia hepática
CT	<i>Computed tomography</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DHGNA/NAFLD	Doença Hepática Gordurosa Não- Alcoólica
DM2	Diabetes Melito tipo 2
EDA	Endoscopia digestiva alta
FIB-4	<i>Fibrosis 4 Score</i>
GGT	Gama glutamil transferase
HCC	Carcinoma hepatocelular
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment-insulin resistance</i>
MRI	Ressonância Nuclear Magnética
NASH	Esteatoepatite
SM/MS	Síndrome metabólica
TACE	<i>Transarterial chemoembolization</i>
UFBA	Universidade Federal da Bahia

RESUMO

Introdução: Carcinoma hepatocelular (HCC) ocorre mais freqüentemente em pacientes com cirrose, entretanto também ocorrer na ausência de cirrose. Tem uma prevalência média estimada em 15 a 20% dos casos. No Brasil esses dados são desconhecidos, e esse estudo pionero teve como objetivo avaliar a relevância e esse tumor primário de fígado nesses pacientes não cirróticos. **Objetivos:** Descrever as características clínicas de CHC em pacientes não cirróticos e estimar a frequência de CHC nas diversas etiologias (doença hepática gordurosa não alcoólica, vírus B e C da hepatite, álcool, hemocromatose e relacionado a agentes tóxicos). **Metodologia:** estudo de corte transversal, incluiu casos de não cirróticos com CHC em dois centros de referência de Hepatologia, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Diagnóstico de CHC foi realizado por biópsia hepática ou critérios radiológicos. O diagnóstico de cirrose foi dado por histologia ou avaliação de FIB-4 < 3.25. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 169 pacientes com CHC e desse 16% (27) eram não cirróticos (CHC-NC). Entre esses, a média de idade foi de 64,4±11,29 anos, e 74.1% eram do gênero masculino. Os principais fatores de risco desses casos de CHC-NC foram vírus C da hepatite (VHC) em 29.6% (8) casos, esteatoepatite não alcoólica (NASH) em 14.8% (4) e vírus B (VHB) em 11.1% (3). O diagnóstico histológico foi realizado em 81.5% dos casos (n=22). Nódulo único foi encontrado em 56% dos CHC-NC (14). **Conclusões:** A prevalência de CHC em não cirróticos foi elevada nesse estudo. Os vírus C, NASH e VHB respectivamente foram os fatores de risco mais frequentes.

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) occurs more frequently in patients with cirrhosis, but also occurs in the absence of cirrhosis. It has an average prevalence estimated in 15 to 20% of the cases. In Brazil, these data are unknown, and this pioneer study aimed to assess the relevance and primary tumor of the liver in these non-cirrhotic patients. **Aim:** To describe the clinical characteristics of CHC in non-cirrhotic patients and to estimate the frequency of CHC in the various etiologies (non-alcoholic fatty liver disease, hepatitis B and C virus, alcohol, hemochromatosis and toxic agents). **Methodology:** cross-sectional study, included non-cirrhotic cases with CHC in two reference centers of Hepatology, from January 2010 to December 2015. Diagnosis of HCC was performed by liver biopsy or radiological criteria. The diagnosis of cirrhosis was given by histology or evaluation of FIB-4 < 3.25. **Results:** 169 patients with CHC were included in the study and 16% (27) were non-cirrhotic patients (HCC-NC). Among these, the mean age was 64.4 ± 11.29 years, and 74.1% were male. The main risk factors were HCC-NC cases in 29.6% (8) cases, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in 14.8% (4) and B-virus (HBV) in 11.1% (3). Histological diagnosis was performed in 81.5% of the cases (n = 22). A single nodule was found in 56% of HCC-NC (14). **Conclusions:** The prevalence of CHC in non-cirrhotic patients was high in this study. The HCV and HBV viruses, and NASH, respectively, were the most frequent risk factors.

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária do fígado mais frequente na atualidade, é a 6^a. mais comum em todo o mundo, a segunda causa de morte relacionada à câncer e contribui com 600.000 mortes a cada ano no mundo.

No Brasil, o CHC é a oitava neoplasia mais frequente e representa aproximadamente 10 mil casos por ano. Ocorre com maior frequência em pacientes com cirrose hepática. O Inquérito Nacional realizado em 2009, a cirrose hepática esteve presente em 98% dos casos de CHC.

Entretanto, o CHC também pode ocorrer em pacientes sem cirrose. Nestes casos, a prevalência média estimada é de 20 a 30% nos países ocidentais, a prevalência está estimada em 15 a 20%.

O presente estudo é parte de um projeto maior que vem estudando o CHC na Bahia. Teve com objetivo principal avaliar a frequência e característica do CHC em pacientes sem cirrose em centros de referência para atendimento de pacientes com doença hepática.

Este estudo de dissertação de mestrado foi planejado a partir de um projeto mais amplo, intitulado “Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Carcinoma Hepatocelular: Estudo Clínico-epidemiológico”, inserido na linha de pesquisa “Esteato-Hepatite Não Alcoólica” certificada pelo CNPq-UFBA.

A literatura relata que a prevalência de CHC em não cirróticos é bastante variável e incomum, mas neste estudo foi encontrada uma elevada prevalência. O estudo incluiu 27 casos de pacientes sem cirrose hepática que desenvolveram CHC.

Os casos de não cirrose foram avaliados por histologia hepática ou avaliação de dados clínicos-laboratoriais. Desse modo, elaboramos a Letter to Editor intitulada “Hepatocelular carcinoma in patients with B and C virus hepatitis without cirrhosis”, já aceita para publicação no “Brazilian Journal of Infectious Diseases”. Um capítulo no livro “Gastroenterologia e Endoscopia Bariátrica Terapêutica” foi redigido, sob o título “Obesidade e Neoplasia Hepática” (Capítulo 7, Editora Revinter, 2017). Foi elaborado também o artigo de revisão “Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotics”.

No artigo de revisão que envolveu estudos publicados no período de 2000 a 2016, observou-se que a prevalência em não cirróticos é variável, a depender da área geográfica avaliada e as principais causas de doença hepática crônica no surgimento do CHC são semelhantes entre cirróticos e não cirróticos.

No artigo original, o principal achado foi a elevada prevalência de CHC em não cirróticos na amostra avaliada.

Além desses artigos, os resultados do projeto originaram vários trabalhos apresentados em congressos nacionais (anexos), o qual deverá ser continuado com estudos futuros.

2. OBJETIVOS

Principal:

- Descrever as características clínicas de CHC e estimar sua frequência em pacientes não cirróticos.

Secundários

- Descrever características clínicas, de imagem e histológicas do CHC sem cirrose em pacientes com diversas etiologias (doença hepática gordurosa não alcoólica, vírus B e C da hepatite, álcool, hemocromatose e relacionado a agentes tóxicos).
- Descrever as características clínicas e estimar a frequência das formas variantes do CHC como adenomas hepáticos e os tumores fibrolamelares

3. METODOLOGIA

Foram estudados indivíduos com diagnóstico de CHC do período de 2010 a 2016, sob acompanhamento nos ambulatórios e enfermarias do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Os dados colhidos foram obtidos a partir de prontuários médicos e análise dos laudos histológicos realizados no laboratório de Anatomia Patológica do HUPES.

Os sujeitos da pesquisa foram categorizados em cirróticos e não cirróticos. O diagnóstico de CHC foi baseado nos critérios radiológicos definidos pelos guidelines AASLD/EASL, com TC/RNM de abdômen exibindo lesão hipervasculares na fase arterial com *washout* na fase venosa portal ou tardia ou patologia. Definido cirrose quando a biópsia hepática apresentava achados de fibrose 4, complicações clínicas (ascite, encefalopatia hepática, sangramento de varizes esofágicas) ou dados laboratoriais com marcador não invasivo, FIB-4 > 3.25. Os pacientes foram classificados como não cirróticos quando a histologia demonstrava ausência de cirrose. Quando não realizada a biópsia hepática, a ausência de varizes esofágicas, gástricas e gastropatia hipertensiva portal à EDA, valores de FIB < 3,25 e 02 dos 03 critérios: albumina > 3,5g/dl; plaquetas > 150mil e RNI < 1,1 classificavam os pacientes como não cirróticos.

Os critérios de inclusão compreenderam os indivíduos com diagnóstico de carcinoma hepatocelular de diferentes etiologias: doença hepática gordurosa não alcoólica (esteatose > 5%, esteatohepatite na biópsia hepática ou, na ausência de biópsia, presença de síndrome metabólica na ausência de outro fator de risco), vírus B (definido como a presença de antígeno de superfície, AgHbs), vírus C (determinado pela quantificação de anti-HCV positivo ou HCV-RNA quantitativo), álcool (definido como uso de mais de 20g/dia de álcool, documentação de alcoolismo ou abuso de álcool ou história de hepatite alcoólica) e hemocromatose (homozigose para C282Y). Pacientes que não tiveram nenhum fator de risco identificado dos citados previamente foram classificados como criptogênica. Foram excluídos da análise os casos confirmados de adenoma hepático, adenocarcinoma, linfoma ou tumor neuroendócrino.

Na avaliação clínica, foram coletados os exames laboratoriais incluindo, perfil hepático (AST, ALT, GGT, proteínas totais e frações, tempo de protrombina, bilirrubinas totais e frações), colesterol total e frações, triglicérides, glicemia em jejum e insulina sérica; AgHBs, anti HCV, ferritina e saturação de transferrina. Exames de imagem como ultrassonografia abdominal total (US), tomografia computadorizada (TC) e/ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM). Os indivíduos foram categorizados quanto o

tratamento cirúrgico (ressecção ou transplante), tratamento locorregional (ablação por radiofrequência ou quimioembolização (TACE) e terapia sistêmica com sorafenib. Os dados sobre as características do tumor incluíram o número de lesões, diâmetro do tumor de maior tamanho e estágio tumoral de acordo com o Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). A imunohistoquímica foi realizada em alguns casos para diagnóstico diferencial entre carcinoma hepatocelular de adenoma hepático e tumor neuroendócrino.

O estudo foi conduzido em acordo com os guidelines éticos da Declaração de Helsinki. Este estudo faz parte de um projeto maior denominado “Doença Hepática gordurosa não alcóolica e Carcinoma Hepatocelular: Estudo Clínico e epidemiológico”, aprovado na Plataforma Brasil - CEP da Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA.

4. RESULTADOS

4.1 Artigo de revisão

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN NON-CIRRHOTIC PATIENTS

ARTIGO DE REVISÃO

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN NON-CIRRHOTIC PATIENTS

Kellyane S Carvalho; Helma P Cotrim

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS)

**Grupo de Estudos em Esteatoepatite Não Alcoólica – CNPq - UFBA Faculdade
de Medicina da Bahia**

Universidade Federal da Bahia, Salvador – Bahia, Brazil

Corresponding author: Helma Pinchemel Cotrim, M.D.; Ph.D
Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde - PPgMS
Complexo Universitário Professor Edgard Santos
Rua Augusto Viana – 5o. andar - Canela, Salvador, Bahia, Brazil.
CEP: 40110-060;
email: helmacotrim@gmail.com

ABSTRACT

Background and Aim: Hepatocellular carcinoma (HCC) is common in patients with liver cirrhosis related to several risk factors and the most frequent are hepatitis B (HBV) and C (HCV) virus infection, chronic alcoholism, hemochromatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). However, it is estimated that 15-20% of these tumors occur in non-cirrhotic patients (HCC-NC). This review assessed the relevance of HCC in patients without cirrhosis. **Methodology:** The review was performed using search instruments of indexed scientific articles that included MEDLINE (PubMed), Web of Science, IBECs, LILACS and Scielo to identify studies published in Portuguese, English and Spanish from 2000 to April 2016. The references of articles were also evaluated. The terms used were liver cancer, hepatocellular carcinoma with or without cirrhosis, non-cirrhotic and HCV or hepatitis C, non-cirrhotic and HBV or hepatitis B or HCC and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). For the studies selection, was considered the study type, location, year of publication and diagnostic criteria for cirrhosis and HCC. Letters to the editor, editorials and studies with isolated cases of HCC were excluded. **Results:** The review included 20 studies and 11 were selected. Nine studies did not meet criteria described above. A total of 5.685 HCC cases were evaluated and the prevalence of HCC-NC reported in the various studies ranged from 7% to 54%. In these cases, the risk factor depended on the geographical area assessed. The main risk factors for HCC-NC were HBV (1.7-64.3%), HCV (2.5-24%) and NASH (6.45-28.1%). **Conclusions:** The prevalence of HCC in non-cirrhotic patients is relevant and hepatitis B and hepatitis C viruses remain the most frequent etiology at the moment. NAFLD/NASH, the most common chronic liver disease worldwide, should be a crescent and relevant risk factor for this liver tumor also in non-cirrhotic, in the near future.

Keywords: hepatocellular carcinoma, primary liver tumor, liver cirrhosis.

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common neoplasm of the liver today. It is the 5th most common worldwide, the third leading cause of death related to cancer and contributes to 600,000 deaths each year worldwide¹.

This liver cancer is more common in patients with cirrhosis related to hepatitis B (HBV) and C (HCV) chronic infection and alcoholic liver disease. However, HCC is also associated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or nonalcoholic steatohepatitis (NASH), hemochromatosis, aflatoxins and others causes².

A Brazilian survey³ showed that cirrhosis was associated with 98% of HCC cases and the most common etiologies were HCV (54% of cases), HBV (16% of cases) and alcoholic cirrhosis (14% of cases). Another study, also in Brazil⁴ showed an annual incidence of HCC estimated in 2.9% and HCV were once again the most common etiologies.

However, HCC may also occurs in patients with liver disease without cirrhosis. The prevalence is estimated at 15 to 20% of cases⁵, and these cases represent a challenge for the clinical diagnosis and early treatment of the tumor to reduce morbidity and mortality.

In patients with non-cirrhotic HCC (HCC-NC), the risk factors depend on the assessed geographical area. To date, HBV and HCV have been considered the most common etiologies and it is related with higher prevalence. However, this epidemiological scenario has been changing in recent years with effective preventive measures associated to more effective drugs for the control and progression of chronic hepatitis. Additionally, there is an increasing and high prevalence of NAFLD and NASH, which have also been linked to HCC in non-cirrhotic patients⁶.

This literature review assessed the relevance and main characteristics of HCC in patients without cirrhosis.

METHODOLOGY

The review was performed using search instruments of indexed scientific articles that included MEDLINE (PubMed), Web of Science, IBECs, Scielo and LILACS

databases to identify studies published in Portuguese, Spanish and English published from 2000 to April 2016.. The references of the articles were also evaluated to find additional studies in other publications.

For queries in PubMed, the terms used were "liver cancer" [MeSH] OR "hepatocellular carcinoma [Supplementary Concept] with or without cirrhosis" or "non-cirrhotic and HCV or hepatitis C non-cirrhotic and HBV or hepatitis B or HCC and NALFD". In each article, the specific protocols were assessed, including the type of study, place and year of publication, diagnosis of HCC at the start of the study, inclusion and exclusion criteria, criteria for the diagnosis of HCC, and the assessment of the degree of liver disease by histology or noninvasive markers of liver fibrosis. We also included keywords for risk factors between HCC, hepatotropic viruses and non-alcoholic fatty liver disease.

Inclusion criteria: diagnosis of HCC by histological diagnosis or magnetic resonance imaging (MRI) or abdominal computed tomography (CT) according the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guideline⁷ or the European Association for the Study of the Liver (EASL)⁸. The absence of cirrhosis was documented by histology or by evaluating noninvasive markers.

Exclusion criteria: letters to the editor, editorials and studies with isolated cases of HCC.

RESULTS

Twenty studies evaluating in (HCC-NC) were identified. Nine of these studies were excluded because they did not meet the above criteria, and eleven were selected for this review (Supplementary Table 1). Among the selected articles, five were retrospective^{9,10-13}, one was case-control studies¹⁴, two were prospective cohort studies^{15,16}, one was a case series¹⁷ and two were review studies^{9,18}, of which one was a systematic review¹⁹.

A total of 5.685 HCC cases were evaluated. The overall prevalence of HCC-NC reported in the various studies ranged from 7% to 54%. In these cases, the risk factor depended on the geographical area assessed^{20,21}.

Table 2 shows the main causes of HCC-NC and highlights the most common risk factors as follows: HBV infection (1.7 to 21.2% of cases); HCV infection (2.5 to 28.1%); and NASH (6 to 28%). Hemochromatosis was found in two studies and accounted for 1-3% of the HCC-NC cases.

DISCUSSION

The present review showed that the prevalence of HCC in non-cirrhotic patients was 15 to 20% of cases⁵ and it ranged from 7 to 54% depending on the geographic area evaluated. These data may be a consequence of the behavior of different HCC risk factors, which are more prevalent in some geographic areas^{5,9, 20, 22}.

Similar to liver cirrhosis, the hepatitis B and C viruses are frequent causes of HCC-NC¹⁶. However, NASH also has been one important risk factor at the moment.

Several studies have shown that chronic HBV infection might induce the development of HCC in the absence of cirrhosis by integrating its DNA in hepatocytes and causing various changes in the host genome. These changes include chromosomal deletions, translocations and the production of fusion transcripts, cellular DNA amplification and general genomic instability²³. In these cases, the incidence was estimated to be 0.25 to 0.5% per year in Asia and Africa and 0.1 to 0.4% per year in Europe and the USA^{2, 23}.

In non-cirrhotic HBV carriers, a high viral load and genotype C were predictors of HCC. However, even inactive HBV carriers who seroconverted and were positive for anti-HBs were at risk for developing HCC^{9,17}.

In a multicenter study conducted in Italy over a 20-year period, 52 of 3,027 consecutive HCC cases were reported in non-cirrhotic livers, which corresponded to less than 2% of the HCC cases⁹. Of these, six subjects had chronic hepatitis B virus infection, and six had signs of previous infection (anti-HBc positivity).

A cohort study in Hong Kong involving 1,531 individuals diagnosed with chronic hepatitis due to HBV infection with a follow-up of seven years showed HCC-NC cases in 44.6% of the patients²⁴.

Prior exposure to HBV and occult hepatitis B infection also appeared to play an important role in the development of HCC in patients infected with the hepatitis C virus²⁵. Several studies indicated that the hepatitis B virus genome was often detected in anti-

HBc-positive liver tumors and HBsAg-negative liver disease related to HCV, suggesting that occult hepatitis B infection could contribute to the development of HCC in HCV-positive individuals²⁶.

Nash et al²¹ identified six HCC patients without cirrhosis and HCV or HBV carriers in a study conducted in the United Kingdom over a two-year period. Among these cases, 66% (4/6) had serologic evidence of previous exposure to HBV. Integration of hepatitis B virus genes may have occurred, thereby increasing the risk of HCC similar to the observations of HBV infection without cirrhosis. One possibility is that occult hepatitis B promotes the expression of oncogenic viral proteins.

In a study in Cambridge, 35% of 1,500 patients with chronic HCV infection were anti-HBc positive and HBsAg negative, whereas 2% were coinfecting with HBV. Prior infection with the hepatitis B virus was associated with an increased risk of progressive liver injury in some studies of patients chronically infected with HCV and other liver disorders^{27,28}, although the presence of anti-HBc has not been associated with progressive fibrosis²⁹.

A prospective multicenter study conducted in Japan with 872 individuals with chronic hepatitis C virus infection found that anti-HBc was a high-risk marker of HCC in patients with cirrhosis related to hepatitis C infection but was not a significant risk factor in patients without cirrhosis²¹. The presence of HBV genes in HCC tissues from HBsAg- and HCV-negative patients has also been described³⁰. Thus, the long-term persistence of HBV genes in hepatic tissues can cause HCC without inflammation, necrosis or regeneration. Abnormal fluctuation of alanine aminotransferase (ALT) is also associated with carcinogenesis in HCV-positive patients³¹.

HCV is the greatest risk factor for HCC in patients with cirrhosis. Although HCV is an RNA virus that does not integrate into the host genome, its gene products (NS3, NS4B, and NS5A) have a carcinogenic potential in animal cell cultures^{32,33}.

However, HCC has also been diagnosed in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection³⁴. In a study involving the treatment of patients with chronic hepatitis C due to HCV infection (HALT-C), the cumulative incidence of HCC in the cirrhotic patients at five years was 7.0%, whereas among patients without cirrhosis who had advanced fibrosis, the cumulative incidence was 4.1%³⁵. Considering the ongoing discussion between the difficulty of performing a histological differential diagnosis between cirrhosis and advanced fibrosis, it has been suggested that patients with HCV

and advanced fibrosis have also been included in protocols for the early diagnosis of HCC, although it is recognized that the cost-benefit relationship is not well established³⁶.

Albeldawi et al¹⁴ conducted a retrospective study of 87 non-cirrhotic patients with HCC over a 13-year period. Of these patients, only 6.9% had hepatitis C as a risk factor. These individuals were more likely to have a solitary nodule > 5 cm at diagnosis and higher levels of alpha-fetoprotein and macrovascular invasion. The authors suggested that the lack of screening for these patients could be responsible for the higher frequency of this neoplasm.

A systematic review²⁰ performed with the objective of estimating the prevalence of HCC in non-cirrhotic patients identified a range of 6.7% to 50.1%. The prevalence of individuals with chronic hepatitis C who developed HCC ranged from 0 to 68.4%, with strong homogeneity of the findings when the groups were studied regionally.

Insulin resistance is considered an important risk factor for the progression of fibrosis and a risk factor for HCC in patients with chronic hepatitis C. A retrospective study³⁷ was conducted in Japan with 474 non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C to identify the impact of insulin resistance in subjects without cirrhosis after antiviral therapy. It was observed that 4.4% of the subjects developed HCC. The risk of cancer was associated with old age, high ALT levels, advanced fibrosis, the absence of a sustained virologic response (SVR) and a HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) > 2.5 ($p < 0.001$).

Although some studies have reported that hepatitis C combined with alcohol consumption may be associated with the development of HCC in the absence of cirrhosis, the causal relationship between these factors in the pathogenesis of HCC remains controversial¹⁵. At present, HCC in non-cirrhotic patients and chronic hepatitis C patients is responsible for a minority of liver cancer cases and represents an uncommon subgroup.

Studies conducted in different parts of the world have reported a significant proportion of HCC without cirrhosis associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

NASH is part of the spectrum of NAFLD, which is a hepatic component of metabolic syndrome (MS). Some factors have hampered the better understanding of the correlation between NASH and HCC. Among them, the slow and asymptomatic disease progression creates difficulties in conducting prospective studies to identify HCC in

these cases. However, there are many reports and case series that depict the relationship between NASH and HCC, especially in patients with cirrhosis.

Obesity and diabetes are the main factors underlying NAFLD/NASH, are important causes of cryptogenic cirrhosis (CC), and are also considered independent risk factors for HCC. In a cohort of 105 patients in which 58% of the patients were obese and 47% were diabetic, CC was the most common etiology of HCC. NASH was observed on histology in 20% of the cases, and 13% of the HCC cases were related to NAFLD³⁸.

In Brazil, two studies evaluated the HCC and NASH relationship. The first³⁹ included 42 patients with HCC related to NAFLD or CC. Four patients with HCC and NASH showed no evidence of cirrhosis on the liver biopsy or clinical evaluation. In 81% of the cases, obesity, diabetes, dyslipidemia and hypertension were observed. HCC was diagnosed in a screening program in 55% of 42 patients, and one was not cirrhotic. More recently, a survey conducted by the Brazilian Society of Hepatology among hepatologists from across the country evaluated the association between HCC and NAFLD. A total of 110 cases were identified. Of those, 47.2% (52) were diagnosed by liver biopsy. HCC associated with NASH without cirrhosis was observed in 30.8% of the cases, whereas one HCC case had NASH without fibrosis⁴⁰.

Other studies have found similar results. In one study conducted in Japan⁴¹, only 51% of 87 HCC cases related to NALFD were diagnosed with liver cirrhosis. Similarly, in a case series in France⁴², 35% of 31 individuals with metabolic syndrome as the only risk factor and undergoing resection for HCC had advanced fibrosis. In a study using a database, approximately 46% of patients with NALFD/NASH and HCC had cirrhosis⁴³. The findings of these studies led to the hypothesis that the sequence of events of NASH, cirrhosis and eventually HCC might not be linear in a substantial proportion of patients with NALFD or MS. In these patients, oncogenic potential is associated not only with cirrhosis but also with fatty liver disease and MS.

In conclusion, the prevalence of HCC in non-cirrhotic patients is relevant and hepatitis B and hepatitis C viruses remain the most frequent etiology at the moment. NAFLD/NASH, the most common chronic liver disease worldwide, should be a crescent and relevant risk factor for this liver tumor also in non-cirrhotic, in the near future.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare

REFERENCES

1. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012, version 1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 11. Lyon, France; International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. [Accessed 1 April 2015].
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–S50
3. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010;65(12):1285-90.
4. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):386-93).
5. Evert M, Dombrowski F. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Pathologie* 2008; 29: 47-52.
6. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. *Digestive and Liver Disease* 2010;42: 341–347.
7. American Association for the Study of Liver Diseases. Practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma: a update. *Hepatology* 2010;53: 102-1023.
8. European Association for the study of the liver, European Organization for Research and treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43
9. Giannini EG, Marengo S, Bruzzone L, et al. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy 2013; 45:164-169.
10. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, et al. Differences between hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection in patients with and without cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):458-65.
11. Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver. *Arch Surg* 2004;139(3):320-5.

12. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl. 2):1
13. Beard RE, Hanto DW, Gautam S, Miksad RA. A comparison of surgical outcomes for noncirrhotic and cirrhotic hepatocellular carcinoma patients in a Western institution. *Surgery* 2013;154(3):545-55.
14. Albeldawi M, Soliman M, Lopez R, et al. Hepatitis C virus associated primary hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2012;57:3265–3270.
15. Mittal S, El Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular Carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 124-131.
16. Van Meer S, Erpecum van K J, Sprengers D, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrhotic livers: results from a large cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 352-359.
17. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000; 32:200–204.
18. Zhou Y M, Zhang X F, Lin B, Sui C J , Yang G M. Prognosis After Resection of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Originating from Non-cirrhotic Liver. *Ann Surg Oncol* (2014) 21:2406–2412.
19. Zhou Y et al. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Surgical Oncology* 2014; 23: 236-242.
20. Madhoun MF, Fazili J, Bright BC, et al. Hepatitis C prevalence in patients with hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Am J Med Sci.* 2010;339:169–173.
21. Nash KL, Woodall T, Brown ASM, Davies SE, Alexander GJM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010 August 28;16(32): 4061-4065.
22. Van Roey G, Fevery J, Van SW. Hepatocellular carcinoma in Belgium: clinical and virological characteristics of 154 consecutive cirrhotic and non- cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:61-66.
23. Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hepatocellular cancer in the non-cirrhotic liver. *J*

Visc Surg. 2011;148 (1):3-11.

24. Wong GL, Chan HL, Chan HY, et al. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology* 2013;144:933–944.

25. Lam CM, Chan AO, Ho P, et al. Different presentation of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in a cohort of 1863 young and old patients—implications for screening. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:771–77.

26. Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, et al. The significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma of patients with hepatitis C. *Cancer.* 2000; 88:2478–2486.

27. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 102-110

28. Squadrito G, Pollicino T, Cacciola I, et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 2006; 106: 1326-1330.

29. Collier JD, Woodall T, Wight DG, et al. Predicting progressive hepatic fibrosis stage on subsequent liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2005; 12: 74-80.

30. Kalayci C, Johnson PJ, Davies SE, Williams R. Hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *J Hepatol* 1991; 12: 54-59.

31. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus associated cirrhosis. *Cancer* 1999; 86: 589-595.

32. Ray RB, Meyer K, Ray R. Hepatitis C virus core protein promotes immortalization of primary human hepatocytes. *Virology* 2000; 271:197–204.

33. El-Refaie A, Savage K, Bhattacharya S, et al. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24:277–285

34. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *American Journal of Clinical Pathology* 1996;105:65–75.

35. Cartier V, Aubé C. Gastrointestinal imaging: tips and traps in the diagnosis of small

HCC. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94:697—712.

36. Cartier V, Aubé C. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 709—19.

37. Hayashi T, Ogawa E, Furusyo, Murata M, Hayashi J. Influence of insulin resistance on the development of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Infect Agent Cancer* 2016; 11:9.

38. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36 (6): 1349–1354.

39. Kikuchi L, Oliveira CP, Carrilho FJ. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:106247.

40. Cotrim HP, Oliveira CP, Coelho HSM, et al. Members of the Brazilian Society of Hepatology HCC. *CLINICS* 2016;71(5):281- 284.

41. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428-433.

42. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analyses. *Hepatology* 2009; 49: 851-859.

43. Sanyal A, Poklepovic A, Moyner E, et al. Population based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:2183-2191.

Table 1 – Clinical background of included studies

Reference (year)	Period of inclusions	Country	No. of patients	Non-cirrhotic n(%)	Age (mean)	M/F
Bralet et al (2000)	1985-1998	France	330	80 (24,4)	51	57/23
Grazi et al (2003)	1981-2002	Italy	443	135 (30)	62	100/35
Chang et al (2004)	1991-2008	Taiwan	445	223 (50.5)	58.6	195/28
Albeldawi et al (2012)	1994-2007	USA	404	87 (21,5)	61,8	52/35
Giannini et al (2013)	1987-2008	Italy	3027	52 (1,7)	69,5	42/10
Beard et al (2013)	2000-2011	USA	188	50 (26,5)	55,1	30/20
Schutte et al (2014)	1994-2013	Germany	664	93 (14)	69	68/25
Kim et al (2014)	2005-2010	Korea	895	368 (41)	52	368/86
Leung et al (2015)	2000-2012	Australia	54	8 (14)	69	47/7
Van Meer et al (2016)	205-2012	Netherlands	1221	238 (19)	65	157/81
Mittal et al (2016)	2005-2010	USA	1395	194 (13)	67,6	193/1

M: male ; F: female

Table 2- Prevalence and risk factors of HCC in non-cirrhotic HCC

Reference (year)	HBV (%)	HCV (%)	NALFD
			nr
Bralet et al (2000)	17/80 (21.2)	2/80 (2.5)	
Grazi et al (2003)	17/135 (12.6)	33/135 (24.4)	nr
Chang et al (2004)	142/223 (64.3)	39/223 (18.1)	nr
Albedawi et al (2012)	5/87 (5.4)	6/87 (6.8)	nr
Beard et al (2013)	32/50 (64)	7/50 (14)	nr
Schutte et al (2014)	4/93 (4.3)	3/93	(3.2)
Mittal et al (2016)	5/194 (2.5)	6/93(6.45)	
		85/194(18.3)	37/194
		(19)	
Van Meer et al (2016)	35/238 (1.7)	13/238	(5.4)
		67/238(28.1)	

HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus, NALFD = non-alcoholic fatty liver disease

**CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES NÃO CIRRÓTICOS:
RELEVÂNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

**Kellyane Santana Dias Carvalho, Luciano Espinheira Fonseca Jr. e
Helma Pinchemel Cotrim**

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde

**Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia,
Brasil.**

Autor correspondente: Helma Pinchemel Cotrim, M.D.; Ph.D
Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde - PPgMS
Complexo Universitário Professor Edgard Santos
Rua Augusto Viana – 5o. andar - Canela, Salvador, Bahia, Brasil
CEP: 40110-060
email: helmacotrim@gmail.com

RESUMO

Introdução e objetivo: Carcinoma hepatocelular (CHC) ocorre mais frequentemente em pacientes com cirrose, entretanto também ocorrer na ausência de cirrose. Tem uma prevalência média estimada em 15 a 20% dos casos. No Brasil esses dados são desconhecidos, e esse estudo pioneiro teve como objetivo avaliar a relevância e esse tumor primário de fígado nesses pacientes não cirróticos. **Pacientes e métodos:** foram incluídos pacientes com diagnóstico de CHC de dois centros de referência em hepatologia no Nordeste do Brasil, no período de 2010 a 2016. O diagnóstico de CHC obedeceu a critérios internacionais (EASL/2012). Para o diagnóstico de cirrose baseou-se em critérios histológicos ou clínicos- laboratoriais. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 169 pacientes com CHC e desse 16% (27) eram não cirróticos (CHC-NC). Entre esses a média de idade foi de 64,4±11,29 anos, e 74,1% eram do gênero masculino. Os principais fatores de risco esses casos de CHC-NC foram vírus C da hepatite (VHC) em 29,6% (8) casos, esteatoepatite não alcoólica (NASH) em 14,8% (4) e vírus B (VHB) em 11,1% (3). O diagnóstico histológico foi realizado em 81,5% dos casos (n=22). Nódulo único foi encontrado em 56% dos CHC-NC (14). **Conclusões:** A prevalência de CHC em não cirróticos foi elevada nesse estudo. Os vírus C, NASH e VHB respectivamente foram os fatores de risco mais frequentes. Os dados mostram a relevância do CHC nesses pacientes e colaboram com a discussão sobre a necessidade de protocolos e critérios para diagnóstico precoce desse tumor de fígado em pacientes com doença crônica de fígado sem cirrose.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária do fígado mais frequente na atualidade, a 6ª. mais comum em todo o mundo e a segunda causa de morte relacionada à câncer, contribuindo com 700.000 mortes a cada ano no mundo¹.

No Brasil, é a 8ª. neoplasia mais frequente e representa aproximadamente 10 mil casos por ano². Ocorre com maior frequência em pacientes com cirrose hepática relacionada às infecções crônicas associadas aos vírus B e C da hepatite e à doença alcoólica do fígado. Pode também se associar à outros hepatopatias como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteatoepatite (NASH), hemocromatose, aflotoxinas e outros³. O Inquérito Nacional realizado em 2009, a cirrose hepática esteve presente em 98% dos casos de CHC⁴.

Entretanto, o CHC também pode ocorrer em pacientes sem cirrose. Nestes casos, a literatura apresenta uma prevalência de 7-54%, que varia de acordo com a área geográfica⁵. Em países ocidentais, a prevalência está estimada em 15 a 20% dos casos^{6,7,8}. Entretanto, os estudos apresentam limitações. A maioria foram de coortes de pacientes submetidos a ressecção curativa, demonstrando um viés de seleção e a maioria dos casos de CHC foram da Ásia e África, onde é elevada a prevalência de hepatite B e a infecção perinatal é relevante⁹. Como nos pacientes com cirrose, os vírus B e C são os principais fatores de risco para CHC sem cirrose (CHC-NC). Estima-se que 0,1% dos indivíduos com hepatite vírus B (VHB) sem cirrose desenvolvam CHC⁹, provavelmente pelo efeito carcinogênico do vírus¹⁰. O vírus C da hepatite (VHC) é descrito na maioria dos estudos como de baixo potencial para desenvolver CHC na ausência de cirrose. Estudos mais recentes tem mostrado a existência de CHC- NC em portadores de hepatite crônica VHC, levantando a discussão que outros mecanismos independentes da cirrose atuam na hepatocarcinogênese, como a associação de fatores¹¹.

A doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA) e a esteatoepatite não alcóolica (NASH) são consideradas causas relevantes de doença hepática crônica no mundo¹². Associadas às manifestações da síndrome metabólica contribuem para o desenvolvimento de CHC e embora seja mais comum em pacientes com cirrose, pode ocorrer também em não cirróticos¹³.

Esse estudo teve como objetivos avaliar a a frequência, fatores de risco e características clínicas de CHC em pacientes sem cirrose

PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo: corte transversal, descritivo.

População de referência: foram estudados pacientes portadores de CHC procedentes de dois centros de referência em atendimento a pacientes com doenças do fígado em Salvador- BA, região Nordeste do Brasil entre 2010 e 2016.

CrITÉRIOS diagnÓsticos de CHC: segundo recomendações da Associação Europeia de Estudos do Fígado¹⁴ (EASL), baseiam-se na histologia ou critérios não invasivos. O diagnóstico histológico do CHC baseia-se nas recomendações do Painel de Consenso Internacional¹⁴.

CrITÉRIOS para diagnóstico de cirrose: análise da histologia hepática e avaliação de marcadores não invasivos- FIB 4 ($FIB-4 = age [years] \times AST [IU/L] / platelet\ count [expressed\ as\ platelets \times 10^9/L] \times (ALT^{1/2} [IU/L])$).

CrITÉRIOS de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular de diferentes etiologias (doença hepática gordurosa não alcoólica, vírus B e C da hepatite, álcool, hemocromatose e relacionado a agentes tóxicos).
- Pacientes com diagnóstico das formas variantes do CHC (adenomas e CHC fibrolamelar).

Avaliação laboratorial: de todos os pacientes, foram computados dados clínicos e laboratoriais (AST, ALT, GGT, proteínas totais e frações, tempo de protrombina, bilirrubinas totais e frações, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia em jejum e insulina sérica; AgHBs, anti HCV, ferritina e saturação de transferrina). A resistência à insulina será avaliada através do *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA IR) = $insulina\ de\ jejum (\mu U/L) \times glicemia\ de\ jejum (mg/dl) \times 0,056/22,5$. Valores maiores ou iguais a três serão considerados resistência insulínica. Essa avaliação foi excluída nos diabéticos.

Exames de imagem: ultrassonografia abdominal total (US) e tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM).

Avaliação histológica: foi realizada em biópsias hepáticas ou peças cirúrgicas do fígado.

Análise Estatística: foram descritivas e computadas para todas as variáveis. Foram incluídos medianas e intervalos para variáveis contínuas e frequências para variáveis

categóricas. A análise estatística foi realizada usando *Statistical Package for the Social Sciences* IBM SPSS statistics (version 22.0; IBM corp., USA).

O estudo foi conduzido em acordo com critérios éticos da Declaração de Helsinki e aprovado pelo CEP da Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA.

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as características e fatores de risco de 142 pacientes com CHC associados à cirrose. Destes, 110 (77,5%) eram do sexo masculino com média de idade de $58,09 \pm 10,13$ anos.

As principais etiologias incluíram vírus C (41,5%, n=59), álcool (16,9%, n=24), vírus B (9,9%, n=14), criptogênico (15,6%, n=22), NASH (2,8%, n=4), hemocromatose (0,7%, n=1), Budd-Chiari (0,7%, n=1) e sem dados (12,1%, n=17).

O diagnóstico histológico foi realizado em 50,5% dos casos (n=54). No momento do diagnóstico, 64,8 % tinham nódulo único (n=70), 14,8% (n=16) tinham 02 nódulos e 20,4% (n=22), três ou mais nódulos ao diagnóstico. A média do tamanho do tumor foi de $5,49 \pm 4,0$ cm.

A tabela 2 mostra as principais características clínicas e fatores de risco dos pacientes com CHC não cirróticos. Foram encontrados um total de 27 indivíduos com média de idade de $64,4 \pm 11,29$ anos. Destes, 74,1% eram do sexo masculino (n=20) com média de idade de $63,75 \pm 10,30$ anos. No sexo feminino, 25,9% (n=07), a média de idade foi de $66,43 \pm 14,50$ anos. As principais causas da doença hepática nos pacientes CHC-NC foram: VHC (29,6%, n=8), NASH (14,8%, n=4), VHB (11,1%, n=3), criptogênico (11,1%, n=3), DAF (7,4%, n=2) e sem dados (25,9%, n=7). O diagnóstico histológico foi feito em 81,5% dos casos (n=22). Neste grupo, a DM2 esteve presente em 33% dos casos (n=9).

A tabela 3 demonstra as características do tumor nos indivíduos não cirróticos, sendo que em 68% dos casos (n=17), o tumor era nódulo único, 02 nódulos em 11,1% (n=3) e 03 nódulos ou mais em 20% dos casos (n=5). A média do tamanho do CHC foi de $5,17 \pm 2,73$ cm (variação de 1,8- 12cm). Pela classificação do BCLC, 40,7% eram BCLC A, BCLC B em 29,6% (n=8) e BCLC C, 18,5% dos indivíduos (n=5). Aproximadamente 60% dos tumores eram moderadamente diferenciados à avaliação da histologia (59,1%, n=16). Quanto ao tratamento do CHC, a ressecção cirúrgica foi a

mais realizada (59,3%, n=16), seguidos do tratamento locorregional (quimioembolização ou ablação por radiofrequência) em 7,4% dos casos (n=2).

DISCUSSÃO

No presente estudo 16% dos pacientes com diagnóstico de CHC não apresentavam cirrose, prevalência semelhante a encontrada em países ocidentais^{6,7,8}, que é estimada em 15-20% dos casos.

Os pacientes com HCC-NC apresentaram uma idade mais avançada (média de 64,4 anos) e predominou no gênero masculino em 75% dos casos o que diferencia de estudos prévios, no qual esse tipo de tumor de fígado predomina em indivíduos mais jovens e em mulheres, embora não tenha sido confirmado em outros estudos^{5,15}. Essa discordância pode ser explicada pelas variações geográficas na prevalência do CHC e dos seus fatores de risco.

Os principais fatores de risco nessa amostra de CHC-NC foram o VHC, NASH e VHB respectivamente.

O VHC continua sendo o principal fator de risco de CHC em cirróticos e não cirróticos em todo o mundo⁵. Entretanto, esse cenário tende a se modificar nos próximos anos ou décadas, pois tratamentos eficazes para o tratamento e eliminação desse vírus já estão sendo utilizados.

Esse estudo foi realizado em uma área de baixa prevalência de VHC¹⁶ e em centros de referência para atendimento de pacientes com hepatites crônicas virais. Talvez esse fato possa explicar a maior prevalência do VHC entre os pacientes de CHC-NC na amostra avaliada.

O VHB também foi um fator de risco relevante para CHC-NC nesse estudo. Esse dado é mais preocupante, pois esse vírus tem efeito oncogênico direto, integra o genoma do hepatócito¹⁷ e pacientes sem cirrose com frequência não estão incluídos em protocolos para diagnóstico precoce dessa neoplasia.

A prevalência do CHC sem cirrose em pacientes com NASH é considerada baixa pela maioria dos estudos^{18,19,20}, mas é reconhecida como uma causa crescente desse tumor primário de fígado em pacientes com e sem cirrose. Além disso, obesidade e diabetes, principais fatores de risco associados à DHGNA (esteatose e NASH) são

também fatores de risco independentes para o CHC^{13,21} No presente estudo, 33% dos casos de CHC-NC eram diabéticos.

Outro dado que merece discussão é a forma de apresentação do CHC-NC nessa investigação, pois pode influenciar nas formas de tratamento e no prognóstico dos pacientes. Em nosso estudo, a presença de nódulo único foi observada em 68% dos casos. O tratamento com intenção curativa (ressecção) ocorreu em 59,3% dos pacientes. A avaliação histopatológica foi realizada em 81,5% dos casos, sendo que 51,9% foram classificados como tumores moderadamente diferenciados.

Estudos prévios também mostram que a maioria dos pacientes com CHC-NC é diagnosticada como tumor único^{22,23} e maior tamanho e discutem o mesmo problema, isto é, pacientes com doença hepática crônica sem cirrose não fazem parte do protocolo de vigilância e o diagnóstico foi feito em estágios mais avançados.

O presente estudo apresenta algumas limitações e entre elas a inclusão de dados retrospectivos retirados de prontuários, que nem sempre são completos; o desconhecimento da prevalência de CHC na população de referência para facilitar as análises. A prevalência de CHC-NC também pode estar subestimada, uma vez que pacientes com doença crônica não cirróticas com fibrose podem desenvolver essa neoplasia, mas não estão sendo avaliados com esse objetivo.

Em conclusão, a prevalência de CHC em não cirróticos foi elevada nesse estudo. Os vírus C, NASH e VHB respectivamente foram os fatores de risco mais frequentes. Os dados mostram a relevância do CHC nesses pacientes e colaboram com a discussão sobre a necessidade de protocolos e critérios para diagnóstico precoce desse tumor de fígado em pacientes com doença crônica de fígado sem cirrose.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012, version 1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 11. Lyon, France; International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. [Accessed 1 April 2015].
2. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):386-93).
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–S50.
4. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010;65(12):1285-90.
5. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. *Digestive and Liver Disease* 2010;42: 341–347.
6. El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011, 365(12):1118–1127.
7. Wörns MA, Bosslet T, Victor A, Koch S, Hoppe-Lotichius M, Heise M, Hansen T, Pitton MB, Niederle IM, Schuchmann M, Weinmann A, Düber C, Galle PR, Otto G: Prognostic factors and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Scand J Gastroenterol* 2012, 47(6):718–728.
8. Schütte K, Kipper M, Kahl S, Bornschein J, Götze T, Adolf D, Arend J, Seidensticker R, Lippert H, Ricke J, Malfertheiner P: Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion* 2013, 87(3):147–159.
9. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of hepatology*. 2008;48(2):335-52.
10. Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2005;42(5):760-77.
11. Albeldawi M, Soliman M, Lopez R, et al. Hepatitis C virus associated primary hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2012;57:3265–3270.

12. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524-530.
13. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-471.
14. European Association for the study of the liver, European Organization for Research and treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43
15. Van Roey G, Fevery J, Van SW. Hepatocellular carcinoma in Belgium: clinical and virological characteristics of 154 consecutive cirrhotic and non- cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:61-66.
16. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C infectious in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb 1;13:60.
17. Farazi PA, Depinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 674-87.
18. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
19. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873.
20. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, Becker U, Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-755.
21. Rosmorduc O, Fartoux L. HCC and NASH: how strong is the clinical demonstration? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(3):202–208.
22. Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hepatocellular cancer in the non-cirrhotic liver. *J Visc Surg.* 2011; 148 (1):3-11.
23. Sarpel U, Ayo D, Lobach I, Xu R, Newman E. Inverse relationship between cirrhosis and massive tumours in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2012;14(11):741–745.

Tabela 1: Características clínicas de 169 casos de carcinoma hepatocelular

Variável	Valores
Sexo, n (%)	
Masculino	130 (77)
Feminino	39 (23)
Idade, média (\pm DP)	59,8 (\pm 11)
Etiologia, n (%)	146 (86,4)
VHC	67 (39,6)
DAF	28 (16,6)
Criptogênica	25 (14,8)
VHB	17 (10,1)
NASH	8 (4,7)
Hemocromatose	1 (0,6)
Diagnóstico histológico, n (%)	76 (45)
Número de nódulos, n (%)	134 (79,3)
1	88 (52,1)
2	19 (11,2)
3 ou mais	27 (16)
Tamanho (média \pm DP) cm	5,4 \pm 3,8

DP: desvio padrão. Dados são mostrados por média ou frequência absoluta. VHB: vírus da hepatite B, VHC: vírus da hepatite C, NASH: esteatoepatite não-alcóolica, DAF: Doença alcóolica do fígado

Tabela 2 : Características clínicas dos casos de carcinoma hepatocelular em não cirróticos e cirróticos

Variável	Não cirróticos	Cirróticos
Sexo		
Masculino, n (%)	20 (74,1)	110 (77,5)
Feminino, n (%)	7 (25,9)	32 (22,5)
Idade, média ± DP (anos)	64,4±11,3	58,8 (±11)
Tamanho, média ± DP (cm)	5,3± 2,9	5,49 (±4)
Etiologia, n (%)		
VHC	8 (29,6)	59 (48,5)
NASH	4 (14,8)	4 (2,8)
VHB	3 (11,1)	14 (10)
Criptogênico	3 (11,1)	22 (15,5)
DAF	2 (7,4)	24 (17)
Hemocromatose	-	1 (0,7)
Diagnóstico		
Histologia, n (%)	22 (81,5)	54 (50,5)

DP: desvio padrão. Dados são mostrados por média ou frequência absoluta. VHB: vírus da hepatite B, VHC: vírus da hepatite C, NASH: esteatoepatite não-alcóolica, DAF: Doença alcóolica do fígado

Tabela 3: Características tumorais dos 27 casos de carcinoma hepatocelular na ausência de cirrose

Variável	Valores
Número de lesões, n (%)	
1	17 (68)
2	3 (11,1)
3 ou mais	5 (20)
Tamanho, média \pm DP (cm)	5,17 \pm (2,73)
BCLC, n (%)	
0	0
A	11 (40,7)
B	8 (29,6)
C	5 (18,5)
D	0
Tratamento, n (%)	20 (74,1)
Ressecção	16 (59,3)
Transplante	1 (3,7)
Locorregional	2 (7,4)
Diferenciação do tumor, n (%)	18 (66,7)
Bem	3 (11,1)
Moderadamente	14 (52)
Indiferenciado	1 (3,7)

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

Letter to the editor

Hepatocelular carcinoma in patients with B and C virus hepatitis without cirrhosis

- Your manuscript BJID_2016_385 has been accepted



Carlos Brites (Brazilian Journal of Infectious Diseases) <EvisSupport@elsevier.com>

Para kellyanedias@yahoo.com.br

Dez 9 em 11:15 AM

Ref: BJID_2016_385

Title: Hepatocelular carcinoma in patients with B and C virus hepatitis without cirrhosis

Journal: Brazilian Journal of Infectious Diseases

Dear Dr. Carvalho,

I am pleased to inform you that your paper has been accepted for publication. My own comments as well as any reviewer comments are appended to the end of this letter. Now that your manuscript has been accepted for publication it will proceed to copy-editing and production.

Thank you for submitting your work to Brazilian Journal of Infectious Diseases . We hope you consider us again for future submissions.

Kind regards,

Carlos Brites

Editor-in-Chief

Brazilian Journal of Infectious Diseases

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2016 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

Letter to the editor

Hepatocelular carcinoma in patients with B and C virus hepatitis without cirrhosis

Dear Editor

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent liver tumor and the third leading cause of death worldwide. In general, it is associated with cirrhosis however, it also happens in 20% of patients without cirrhosis¹.

HCC in non-cirrhotic (HCC-NC) represents a challenge for physicians. There aren't recommendations for the inclusion of the majority of these patients in protocols for early screening for HCC and they are usually diagnosed in later stages of this tumor.

Chronic hepatitis B (HBV) and C (HCV) are considered the main etiologies in HCC-NC patients. The prevalence estimated is around 15-20% of the cases in areas of high prevalence². However, the prevention and treatment for B and C hepatitis have been more effective and this scenario has been changed around the world.

We evaluated the frequency of HCC-NC at reference for liver disease at a Center in Northeast of Brazil, where the prevalence of B and C is low³.

The study included 172 cases of HCC, which were diagnosed according to international criteria⁴ and 16.2% (28) were HCC-NC. B and C virus were associated with 39.3% of the cases: 28.6% were associated with HCV and 10.7% with HBV. The others the HCC-NC was associated with alcohol consumption, nonalcoholic steatoepatitis and cryptogenic cause.

In patients with HCC-NC related to B and C virus the mean age was 62.36 ± 11.8 years and 82 % of the cases were male. In 73% (19) of the tumors had presented as single nodules and mean size was 5.35cm.

These findings show the relevance of HCC-NC related to HCV and HBV in a low prevalence area of these virus. It represents a challenge to improve the management of HCC in these non-cirrhotic patients and it also suggests a need to discuss a surveillance protocol to investigate HCC in these patients.

REFERÊNCIAS

1. Evert M, Dombrowski F. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Pathologie* 2008; 29: 47-52.
2. Van Meer S, Erpecum van K J, Sprengers D, Coenraad J M, Klumpen HJ et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrotic livers: results from a large cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; Mar; 28(3):352-9.
3. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C infectious in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb 1;13:60.
4. European Association for the study of the liver, European Organization for Research and treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.

5. CONCLUSÕES

- O estudo encontrou uma alta prevalência de CHC indivíduos não cirróticos;
- A hepatites virais B, C e NASH foram as principais causas de doença hepática crônica nesses pacientes;
- A maioria dos casos de CHC em não cirróticos se manifestaram como tumor único e diagnosticados com maior tamanho, provavelmente pela ausência de protocolos de vigilância de carcinoma hepatocelular nesse grupo de pacientes.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de CHC em indivíduos não cirróticos precisa ser melhor avaliada. A relevância desse tema consiste em que as principais causas de doença hepática crônica em cirróticos são as mesmas em não cirróticos. Desse modo, a alta prevalência de vírus C, o potencial carcinogênico do vírus B e o aumento considerável da DHGNA em todo o mundo, reforçam a importância da discussão deste tema. Desse modo, impõe-se o desafio em melhorar a conduta nestes pacientes não cirróticos e também sugere a necessidade de discutir um protocolo de vigilância para investigar CHC nestes doentes.

7. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS

Pretendemos investigar outros fatores e despertar a discussão de que há uma prevalência relevante de pacientes com CHC sem cirrose. Retomaremos o estudo para responder aos demais questionamentos aventados no projeto inicial e comparar os resultados encontrados com o grupo dos cirróticos.

ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa FMB/UFBA



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E CARCINOMA HEPATOCELULAR: ESTUDO CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO

Pesquisador: Helma Pinchemel Cotrim

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 25346214.2.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 805.747

Data da Relatoria: 06/10/2014

Apresentação do Projeto:

A investigadora submete uma emenda ao protocolo com as seguintes mudanças:

Título: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Carcinoma hepatocelular: uma crescente associação

Mudança:

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Carcinoma Hepatocelular: estudo clínico-epidemiológico

ADEQUADO.

Metodologia:

Estudo serie de casos, onde serão avaliados casos de CHC relacionados à DHGNA, procedentes do serviço de Gastro- Hepatologia do Ambulatório de Esteato-Hepatite do Complexo-HUPESUFBA.

Os dados serão obtidos por prontuário, no qual será avaliada a ficha clínica para excluir outros fatores de risco para CHC (vírus B e C, hemocromatose, álcool). Serão utilizados no diagnóstico de CHC critérios internacionais: nódulos observados em pelo menos dois métodos de imagem (ultra-sonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, ou

diagnóstico histológico). Serão também considerados casos de CHC de etiologia não determinada, mas que apresentem fatores de risco para DHGNA ou apresentando critérios para síndrome metabólica.

Mudança: Pacientes com diagnóstico de CHC oriundos de serviços de referência em Gastroenterologia e Hepatologia, Serviços de Imagem e de Anatomia Patológica do Complexo Hospital Universitário Professor Edgar Santos (C-HUPES)- UFBA.

Quando os dados clínicos e laboratoriais presentes nos prontuários médicos forem insuficientes, os mesmos serão obtidos diretamente com os pacientes selecionados para o estudo após consentimento informado dos mesmos.

ADEQUADO.

Critério de Inclusão:

Pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular no contexto da Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou com fatores de risco para DHGNA ou síndrome metabólica.

Mudança: Diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular: Será exigida, segundo critérios internacionais, pelo menos dois métodos de imagem para diagnóstico do CHC (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdômen) e/ou histologia hepática com diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

ADEQUADO.

Critério de Exclusão:

Pacientes que apresentem com outros fatores de risco para CHC que não DHGNA, como : hepatites B e C, hepatite alcoólica e hemocromatose. Pacientes com dados insuficientes ou incompletos para descartar fatores de risco.

Mudança: Prontuários sem informações ou pacientes que se recusem a participar do estudo. ADEQUADO.

Análise de dados:

Análise descritiva de dados pelo programa de estatística SPSS 20.

Mudança: Será utilizado o programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows®, versão 9.0, para tabulação e análise dos dados. Os resultados das variáveis contínuas serão apresentados sob a forma de média e desvio padrão acrescido da mediana quando a variável

Continuação do Parecer: 805.747

não tiver distribuição normal. As variáveis categóricas serão expressas como proporções (frequência relativa). Para considerar uma variável como tendo distribuição normal, foram utilizados os seguintes parâmetros: média, mediana, moda, desvio padrão, simetria e achatamento da curva, histograma, Q-Q plots e teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade. Para comparação das variáveis quantitativas, entre dois grupos, será utilizado o teste t de Student para amostras independentes, ou o Mann-Whitney, conforme a distribuição da variável em questão. Para a análise de três ou mais grupos, será utilizada análise de variância de uma via – ANOVA, ou Kruskal-Wallis, conforme apropriado, sendo aplicado como pós-teste Bonferroni ou Mann-Whitney 2 a 2. Para estudo das variáveis categóricas serão utilizados Quiquadrado de Pearson e Qui-quadrado para tendência linear. A comparação entre grupos será realizada através de análise univariada. Todos os testes serão bi-caudais e só aplicados após verificação das premissas para sua utilização. Serão considerados como estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

ADEQUADO.

Desfecho Primário:

Pacientes com CHC e DHGNA podem apresentar sérias alterações metabólicas e pelo comportamento assintomático da DHGNA estágios mais agressivos de câncer.

Mudança: Pacientes com CHC podem apresentar grande participação de causas virais com o crescimento de CHC de origem criptogênica (DHGNA, por exemplo). Em nosso meio, o vírus B pode ter uma prevalência maior como causa de CHC.

ADEQUADO.

Tamanho da amostra no Brasil:

0 Mudança: tamanho da amostra de 30 ADEQUADO.

Detalhamento:

Os prontuários serão solicitados anteriormente através do núcleo de pesquisa do Complexo HUPES-UFBA, localizado no Ambulatório Magalhães Neto. Serão analisados pelo pesquisador principal no próprio ambiente para pesquisa do ambulatório e imediatamente entregues a

responsável por armazenamento. Os dados clínicos e laboratoriais serão escritos em uma ficha clínica e terão como forma de identificação apenas o número do prontuário. OS PACIENTES NÃO

Continuação do Parecer: 805.747

SERÃO RECRUTADOS. APENAS ANÁLISE SECUNDÁRIA DE PRONTUÁRIOS ARMAZENADOS NO NÚCLEO DE PESQUISA DO COMPLEXO HUPES.

Mudança: Os prontuários serão solicitados anteriormente através do núcleo de pesquisa do Complexo HUPES-UFBA, localizado no Ambulatório Magalhães Neto. Serão analisados pelo pesquisador principal, no próprio ambiente para pesquisa do ambulatório e imediatamente

entregues a responsável por armazenamento. Os dados clínicos e laboratoriais serão escritos em uma ficha clínica e terão como forma de identificação apenas o número do prontuário. Nesse estudo será obtida informação através de prontuário de casos antigos registrados de CHC, sem a consulta direta ao paciente, sendo preservada a identificação pessoal. Em casos de pacientes internados no hospital das clínicas do complexo HUPES ou com dados em prontuário incompletos, será feita uma ficha clínica com consentimento do paciente, sendo o mesmo informado claramente sobre a pesquisa. Será disponibilizado um TCLE com informações claras para os pacientes que desejem participar do estudo. ADEQUADO.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal:

Descrever as principais características clínicas de pacientes com Carcinoma Hepatocelular e DHGNA.

Mudança: Traçar o perfil clínico, as características epidemiológicas e histológicas dos pacientes portadores CHC em uma população de referência na Bahia.

ADEQUADO.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Toda pesquisa com seres humanos possui risco. Desse modo, na análise dos prontuários pode ocorrer exposição de informações pessoais e confidenciais. As medidas adotadas para evitar

exposição de informações confidenciais será feita através utilização de siglas para identificação e termo de compromisso assinado pelo pesquisador principal garantindo confidencialidade dos dados. O projeto de pesquisa será submetido a avaliação do comitê de ética e será entregue relatório final do andamento do projeto.

Mudança:

Toda pesquisa com seres humanos possui risco. Desse modo, na análise dos prontuários pode

Continuação do Parecer: 805.747

ocorrer exposição de informações pessoais e confidenciais. As medidas adotadas para evitar exposição de informações confidenciais será feito através utilização de siglas para identificação e termo de compromisso assinado pelo pesquisador principal garantindo confidencialidade dos dados. O projeto de pesquisa será submetido a avaliação do

comitê de ética e será entregue relatório final do andamento do projeto. As fichas utilizadas no Projeto, com os dados individuais referentes aos pacientes estarão a qualquer momento, disponíveis aos mesmos. Além disso, os dados obtidos no Projeto estarão a qualquer momento disponível ao CEP/CONEP. A responsabilidade final pelos aspectos éticos durante a execução do Projeto será dos seus autores, sendo resguardadas as instituições envolvidas. Os resultados do estudo serão enviados a revistas e encontros científicos com o intuito de publicação.

ADEQUADO.

Benefícios:

O estudo descritivo dos pacientes com neoplasia de fígado por consequência da doença crônica do fígado mais prevalente na atualidade (DHGNA) permitirá caracterizar melhor esses indivíduos e detectar precocemente um desfechos desfavoráveis. Contribuir com a literatura disponível com mais casos referentes a CHC e DHGNA, inclusive para estudos multicêntricos e metanálises. Fortalecer a necessidade da triagem dos pacientes com DHGNA sem cirrose para carcinoma hepatocelular.

Mudança: Um estudo descritivo desse porte ainda não foi realizado para caracterizar pacientes com CHC na Bahia. A identificação de fatores de risco no estado podem auxiliar em medidas mais eficientes de rastreio e cuidado em saúde.

ADEQUADO.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto aprovado em que o investigador submete mudanças que mudam levemente a população (SEM IMPACTO em mudança de RISCO). Ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: Não necessário.

Não há mudança de outros

termos. equipe de pesquisa

com mudança:

Continuação do Parecer: 805.747

Pesquisadores assistentes: Ana Clara Pereira de Vasconcelos, Daniela Nascimento Velame da Silva, Guilherme Andrade Moinhos, Maria Clara Rosas Vieira.

Equipe: Cayane Hanuccha Mascarenhas Lima, Daniela Nascimento Velame da Silva, Ana Clara Pereira de Vasconcelos, Erika Naegel Sirqueira, Guilherme Andrade Moinhos

Maria Clara Rosas Vieira, Tainara Machado Barreto, Thálisson Gonçalves Tolentino de Figueiredo.

Recomendações:

Todos os novos componentes devem ter o treinamento em pesquisa, boas práticas clínicas e de ética em pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deve submeter andamento do protocolo semestralmente ao CEPFMB para acompanhamento ético do protocolo.

SALVADOR, 25 de Setembro de 2014

Assinado por:

Eduardo Martins Netto (Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br

ANEXO B – RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSOS

Anais – Congresso Brasileiro de Hepatologia - 2015 P-04

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DO CARCINOMA HEPATOCELULAR NA BAHIA

Figueiredo TGT, Moreira VO, Lima CHM, Sirqueira EN, Carvalho KSD, Cotrim HP, Fonseca Jr L, Silva I Universidade Federal da Bahia.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: O estudo do carcinoma hepatocelular (CHC) é um tema sempre atual e de interesse, pois apresenta elevados índices de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O CHC é considerado o quinto tipo de câncer mais prevalente no mundo e o terceiro em mortalidade. Consideramos assim de interesse avaliar as características clínicas, epidemiológicas e histológicas de pacientes com CHC diagnosticados nos últimos 5 anos em dois centros de referência para diagnóstico de tratamento dessa neoplasia. **PACIENTES E MÉTODOS:** Estudo de série de casos, que avaliou casos de CHC procedentes de Serviços de Gastro-Hepatologia e Anatomia Patológica entre 2010 a 2015. Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos em consultas clínicas e através de prontuários. Diagnóstico de CHC: critério internacional de Barcelona (Bruix J et al/ 2001). Variáveis avaliadas: idade, gênero, fatores de risco e formas de diagnóstico. A computação dos dados e análise estatística (testes de frequências e descritivos) foram realizadas através do programa estatístico SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA, Release 16.0.2, 2008). **RESULTADOS:** Foram identificados 164 casos de CHC nesse período. A média de idade dos pacientes foi de 60 ± 11 anos (22-91), e 76,8% eram do gênero masculino. Os fatores de risco associados ao CHC foram: Vírus C da hepatite 38,4% (63); vírus B em (14) vírus B; esteatoepatite não alcoólica em 7,3% (12); hemocromatose 0,6% (01). Em 18,3% (30) casos história de alcoolismo crônico foi o único fator de risco identificado; 2,4% (4) foram considerados CHC criptogênicos e 24,4% (40) a etiologia não foi identificada por falta de registro nos prontuários. Diagnóstico por imagem foi realizado em 93 (56,7%) dos casos e 71 (43,3%) tiveram também diagnóstico histológico, sendo que em 90% dos casos o diagnóstico foi realizado através da análise de peça cirúrgica ou explante de fígado. Desse, 50 (70,4%) se associaram a cirrose, e 21 (29,6%) eram não cirróticos. **CONCLUSÕES:** Os resultados mostram nessa grande série de pacientes o CHC predominou em homens de várias faixas etárias (22 a 91 (60 ± 11)), e se relacionou a diversos fatores de risco. O estudo destaca também a elevada frequência de pacientes com CHC sem cirrose, diagnosticados principalmente em hepatectomias e explantes de fígado.

Anais – Congresso Brasileiro de Hepatologia - 2015 P-06**CARCINOMA HEPATOCELULAR EM NÃO CIRRÓTICOS: RARO OU FREQUENTE?**

Carvalho KSD, Cotrim HP, Fonseca Jr L, Lima CH, Figueiredo T, Moreira V, Sirqueira E, Silva IC. Grupo de Estudos da Esteatoepatite Não Alcoólica (NASH), Serviço de Anatomia Patológica, Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia; Serviço de Anatomia Patológica do Hospital São Rafael, Bahia.

INTRODUÇÃO: A cirrose hepática é a mais freqüente causa do carcinoma hepatocelular (CHC), que se associa em geral, aos vírus B e C da hepatite, alcoolismo crônico, hemocromatose, a alfa1 antipsina, e a esteatoepatite não alcoólica (NASH). Entretanto, o CHC também pode ocorrer em fígados não cirróticos (CHC-NC). **OBJETIVO:** Verificar em uma amostra de pacientes com CHC a frequência daqueles sem cirrose; avaliar as principais características clínicas e epidemiológicas de pacientes de CHC-NC. **PACIENTES E MÉTODOS:** Essa série de casos incluiu pacientes com diagnóstico de CHC diagnosticados em Serviços de Gastro-Hepatologia e Anatomia Patológica entre 2010 a 2015. Foram selecionados para avaliação nesse estudo os CHC-NC. Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos em consultas clínicas e através de prontuários. Todos os diagnósticos dos CHC-NC foram histológicos obtidos através da análise de peças cirúrgicas, explantes de fígado e biópsias hepáticas. A computação dos dados e análise estatística (testes de frequências e descritivos) foram realizadas pelo programa estatístico StatisticalPackage for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA, Release 16.0.2, 2008). **RESULTADOS:** Foram identificados 164 casos de CHC. Desses 71 (43,3%) tiveram diagnóstico histológico, e 21 (29,6%) casos tiveram diagnóstico de CHC- NC. A média de idade dos CHC- -NC foi de 60,2±13 e 71,4% (15) eram do gênero masculino. Os principais fatores etiológicos para o CHC foram: VHB 1 caso; VHC 5 casos; NASH 1 (4,8%); 2 (9,5%) casos se associaram a adenoma hepático; 1 a hiperplasia nodular focal; 1 a tumor neuroendócrino e 1 CHC fibrolamelar. Considerados CHC criptogênicos sem cirrose, 10 casos. Todos esses tiveram análises histoquímica. **CONCLUSÃO:** Os dados do estudo alertam para importância do CHC em pacientes não cirróticos. Nessa grande série de casos de CHC a frequência daqueles sem cirrose foi elevada, e foi também relevante o envolvimento de diversos fatores de risco ou etiologias para CHC.

Anais - Hepatologia do Milênio - 2016 22 P-16**Título: Carcinoma Hepatocelular em pacientes não cirróticos**

Autor(es): Valéria Moreira Érika Sirqueira, Thálisson Figueiredo, Cayane Hanuccha Lima, Kellyane Carvalho, Igor Da Silva, Luciano Fonseca, Helma Pimentel Cotrim

Instituição: Grupo de Estudos da Esteato-Hepatite não Alcoólica (NASH)- CNPQ-FMB-C-HUPES –UFBA; Serviço de Anatomia Patológica do C-HUPES-UFBA

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é a 5^a.causa mais comum de câncer e é a principal causa de mortalidade em pacientes com cirrose. Os seus principais fatores de riscos são o vírus B (VHB) e C (VHC) da hepatite, doença alcoólica do fígado (DAF), e a esteatoepatite não alcoólica (NASH). Nesses casos a cirrose está presente em cerca de 80-90% dos casos. Objetivos: Descrever as principais características do CHC relacionadas às diversas etiologias em pacientes com e sem cirrose. Pacientes e Métodos: Estudo de série de casos, que avaliou casos de CHC procedentes de Serviços de Gastro-Hepatologia e Anatomia Patológica entre 2010 a 2015. Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos em consultas clínicas e através de prontuários. Os diagnósticos histológicos de CHC foram obtidos através da análise de peças cirúrgicas, explantes de fígado e biópsias hepáticas. A confecção do banco e análise dos dados foi realizada pelo programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA, Release 16.0.2, 2008). Resultados: Foram identificados 164 casos de CHC nesse período. A média de idade dos pacientes foi de 60±11 anos (22- 91), e 76,8% eram do gênero masculino. Desses 71 pacientes (43,3%) tiveram diagnóstico histológico, 50 (71,4%) eram cirróticos e 21 (29,6%) casos eram não cirróticos (CHC-NC). Os principais fatores de risco para CHC associado à cirrose foram 56% VHC, 2% VHB e 18% DAF. Entre os CHC-NC os principais 23,8% associavam-se ao VHC, 4,8% ao VHB, 4,8% à NASH. Conclusões: Nesta grande série de pacientes, embora o CHC tenha predominado em pacientes com cirrose, foi relevante a frequência de pacientes com CHC sem cirrose, sugerindo a possibilidade de outros mecanismos independentes de cirrose que contribuem para o desenvolvimento desse tumor primário do fígado também em nosso meio.

ANEXO C - CAPÍTULO DE LIVRO

Josemberg Marins Campos et al. Gastroenterologia e endoscopia bariátrica terapêutica.

1. ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2017

CAPÍTULO 7

Obesidade e Neoplasia Hepática

Helma Cotrim ■ Kellyane Carvalho

INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade cresce em todo mundo, associada a diabetes melito tipo 2 (DM2), dislipidemias, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica (SM) e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA/EHNA).¹ A DHGNA, considerada uma das mais frequentes enfermidades hepáticas da atualidade, tem uma prevalência estimada em 20 a 30% da população em geral e em torno de 70% nos obesos, seu principal fator de risco.²

O espectro da DHGNA inclui a esteatose e a esteato-hepatite (esteatose, inflamação e balonização), com potencial de evolução para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). O presente capítulo discutirá os principais aspectos desse tumor primário do fígado associado à obesidade e a DHGNA, que pode ser considerada um dos elos entre essas doenças.

OBESIDADE E CARCINOMA HEPATOCELULAR

A obesidade é frequentemente associada ao DM2, doença renal crônica, doenças gastrointestinais e cardiovasculares, contribuindo para diminuir a expectativa de vida da população.³ O aumento do risco relativo de morte por câncer também está associado à obesidade, e esta relação está bem definida com câncer colorretal, câncer de mama, endométrio, rim e adenocarcinoma de esôfago.⁴

Estudos populacionais têm sugerido que a obesidade pode aumentar o risco de carcinoma hepatocelular, sendo considerada um fator de risco independente para essa neoplasia.⁵⁻⁷ Uma metanálise, que incluiu 26 estudos prospectivos e 25.337 indivíduos com CHC, observou que a obesidade foi um fator de risco para esta neoplasia independente de gênero, localização geográfica, consumo de álcool, história de diabetes e infecção pelos vírus B e C da hepatite.⁸

Embora a relação do CHC com obesidade seja mais comumente avaliada pelo IMC em estudos epidemiológicos, a adiposidade visceral parece ter mais importância nos mecanismos fisiopatológicos dessa associação. Recentemente, uma coorte prospectiva e multicêntrica realizada na

Europa mostrou que a obesidade central promove um elevado risco para o CHC, independente do peso corporal geral.⁷

A obesidade é também o principal fator de risco para a DHGNA principalmente no paciente com cirrose hepática. Entretanto, o CHC tem sido observado também em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) não cirróticos.⁹

OBESIDADE, DHGNA E CARCINOMA HEPATOCELULAR

Um dos primeiros casos de CHC relacionado com DHGNA foi relatado no Brasil no ano 2000, e desde então esta associação vem sendo reportada em vários estudos (Quadro 7-1).¹⁰⁻¹⁴

Um inquérito realizado no Brasil envolvendo serviços de hepatologia de vários estados avaliou a relação entre CHC e a DHGNA, identificando 110 pacientes. Dos 52 pacientes que tiveram diagnóstico através de biópsia hepática, 31% apresentavam CHC associada a EHNA com fibrose, mas sem cirrose e em um dos casos observou-se EHNA sem fibrose. Neste estudo 52,7% eram obesos, 73,6% diabéticos, 41% dislipidêmicos e 41% hipertensos.¹⁵

Considerando o espectro da DHGNA, são poucos os estudos que avaliam associação entre esteatose hepática isolada e CHC, e esta relação parece ser mais frequente em pacientes com EHNA e/ou cirrose. Numa recente revisão sistemática, que incluiu estudos publicados entre 1989 e 2015, observou-se que a incidência anual de CHC em pacientes com esteatose foi de 0,44 por 1.000 pessoas/ano (IC 95%: 0,29-0,66), enquanto que em pacientes com EHNA foi de 5,3 por 1.000 pessoas/ano (IC 95%: 0,75-37,56).⁹

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento do CHC em pacientes com DHGNA ainda não são claros. No entanto, alguns eventos podem ser observados, e dentre esses estão a proliferação de células ovas consideradas progenitoras dos hepatócitos e implicadas na origem do CHC em pacientes com EHNA; aumento da produção de ROS (*reactive oxygen species*) e estresse oxidativo; mutação em genes reguladores, incluindo o p53 (gene supressor tumoral) e o PTEN (*phosphatase tensin homology*).^{16,17}