

FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA

CARLOS KALIN KALAKUN

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA HELICOIDAL NO CARCINOMA

HEPATOCELULAR: CORRELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS

TOMOGRÁFICAS E HISTOPATOLÓGICAS

PORTO ALEGRE

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CARLOS KALIN KALAKUN

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA HELICOIDAL NO CARCINOMA
HEPATOCELULAR: CORRELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS
TOMOGRÁFICAS E HISTOPATOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Hepatologia.

Orientadores:

Prof. Dr. Hugo Cheinquer

Prof: Dra. Gabriela Perdomo Coral

PORTO ALEGRE

2006

CARLOS KALIN KALAKUN

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA HELICOIDAL NO CARCINOMA
HEPATOCELULAR: CORRELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS
TOMOGRÁFICAS E HISTOPATOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Hepatologia

APROVADA PELA BANCA EXAMINADORA

Porto Alegre, 21 de Dezembro de 2006.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Matteo Baldisserotto – PUCRS
Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Cláudio Galleano Zettler – FFFCMPA
Programa de Pós-Graduação

Prof^ª. Dr^ª. Sirlei Dittrich – FFFCMPA
Programa de Pós-Graduação

“Só é realmente livre e independente quem conseguir não se ofender com o sucesso alheio.”

(Dante Pazanezi citado por Adib Jatene por ocasião da sua posse como Ministro da Saúde).

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais **Stefan e Otávia Kalakun**, pela formação que me proporcionaram, com muito amor, dedicação, esforço e apoio em todas fases da vida;

A minha esposa **Dra. Marluce de Castro Silveira Kalakun**, pelo apoio, compreensão e estímulo.

Aos meus orientadores

Dr Hugo Cheinquer pelas notáveis idéias na elaboração da dissertação;

Dra Gabriela Perdomo Coral pela dedicação e ensinamentos inestimáveis na conclusão do trabalho.

Dr Angelo Alves de Mattos pelo apoio, paciência e incentivo ímpar.

Dra Alice Zelmanovitz, pelo entusiasmo, paciência e valiosa contribuição, no ensino da epidemiologia.

Dr Thadeu Cerski , pela paciência, compreensão e muita dedicação, na reavaliação histológica dos pacientes;

Dr Cláudio Marroni pelo apoio, incentivo e riqueza de artigos fornecidos.

A toda equipe médica do Centro de Imagem do HMV, em especial os **Drs. Hamiltom Ferreira e Victor Thiesen**, pelas valiosas colaborações.

Ao **Dr Ney Mahas Ferreira** que me introduziu na Radiologia, e ensinou o exercício profissional com humildade, dedicação e estudo continuado;

À memória do **Dr. Heitor Massom Cirne Lima**, exemplo notável de professor que muito contribuiu pelo meu interesse em Patologia Geral;

Aos **Drs José Sampaio e Fábio Waechtter**, colegas que contribuíram com grande número de pacientes, nessa amostra, sempre me atendendo gentilmente, quando necessitei de mais informações.

Ao **Dr. Leonardo Vedolin**, jovem profissional, que demonstrou grande despreendimento na tarefa de ajudar, na reavaliação das tomografias;

À colega patologista **Dra. Mônica Blaya de Azevedo**, pela disponibilidade e espírito cooperativo;

Aos físicos do Centro de Imagem do HMV, **José Marconatto, Alexandro Mazzolla e Márcio Vasques**, pelas valiosas colaborações, no arquivamento eletrônico das imagens e preciosas trocas diárias de informações, originando notável círculo de aprendizado constante;

Aos funcionários **Nelci Barreto Basso e Graça Czimikoski**, pela ajuda e despreendimento no auxílio constante ao acesso do Banco de Dados do Centro de Imagem;

A equipe do SAME do HMV, representados pela Coordenadora **Iliane Pincolini e João Edegar Pedroso Celeste, Jocemar Barreiro e Jonas Ferreira da Silva**, todos exemplos de prestativos colaboradores, que muito ajudaram no resgate dos prontuários dos pacientes;

A bibliotecária **Mabel Fernandes Figueiró**, biblioteca Virtual do HMV pela colaboração, na luta pelo acesso aos artigos científicos;

Agradeço aos colegas **Antonio Westphalen, Juliana Duarte e Fernanda Araújo** pela inestimável colaboração com vários artigos científicos, usados nessa tese.

RESUMO

Introdução: O diagnóstico de carcinoma hepatocelular continua sendo intensamente investigado através dos métodos de imagem. Porém, representa ainda um grande desafio. Pacientes com cirrose hepática, independentemente da etiologia, têm alto risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, o qual constitui importante causa de morte nesta população. Somente o diagnóstico precoce de lesões, ao redor de 2,0 cm de diâmetro, confirmada por método de imagem e/ou histopatológico, trará melhor prognóstico. **Objetivos:** Avaliar a sensibilidade da Tomografia Computadorizada Helicoidal Trifásica no diagnóstico do carcinoma hepatocelular; verificar associação entre os achados tomográficos e características histopatológicas desta neoplasia; e verificar a associação entre características histológicas e de imagem do carcinoma hepatocelular, em relação ao tamanho da neoplasia.

Material e Método: Foram selecionados 40 pacientes com carcinoma hepatocelular confirmados por biópsia, ressecção cirúrgica, ou por análise histológica do explante. Foram incluídos somente pacientes que tinham tomografias computadorizadas helicoidais trifásicas disponíveis, de acordo com protocolos de nossa instituição. Nos pacientes com dois ou mais nódulos, somente o nódulo maior foi analisado. Os critérios usados para o diagnóstico de carcinoma hepatocelular na tomografia foram a hipervascularização arterial e o padrão mosaico, e esses critérios tiveram concordância por consenso. A graduação histológica da neoplasia foi baseada nos critérios de Edmondson-Steiner, e posteriormente agrupados em grau 1 e 2 e grau 3 e 4. Foram também determinadas a presença de invasão vascular, necrose e cápsula tumoral (por exame de imagem e histológico). Foi utilizado o ponto de corte de 5 cm para o tamanho da neoplasia em relação às características avaliadas. **Resultados:** Foram detectados, à Tomografia Computadorizada Helicoidal Trifásica (TCHT), 60 nódulos nos 40 pacientes. Os nódulos com hipervascularização na fase arterial foram vistos em 25 (62,5%)

pacientes. As lesões que tiveram impregnação em padrão mosaico foram 7 (17,5%). A sensibilidade da TCHT para o diagnóstico de CHC foi de 78% com IC 95% (61,4 – 90,7). A hipervascularização e padrão em mosaico foram correlacionados ao tamanho da neoplasia, assim como a presença de necrose e de invasão vascular à tomografia. Vinte e três pacientes (57,5%) foram classificados como grau 1 ou 2 de Edmondson-Steiner sem correlação com o tamanho ou características tomográficas. Invasão vascular microscópica foi observada em somente 3 pacientes (7,5%), mas esteve presente na tomografia em 13 pacientes (32,5%). Necrose neoplásica à avaliação anatomopatológica foi identificada em 14 pacientes (35%). A mesma esteve presente em 19 (47,5%) à tomografia. Não houve correlação entre as características histológicas e o tamanho do tumor. **Conclusões:** A Tomografia Computadorizada Helicoidal Trifásica é um método com boa sensibilidade para o diagnóstico do carcinoma hepatocelular. Não houve correlação entre os achados tomográficos e a graduação histológica, bem como com a presença de necrose tumoral ou invasão vascular. O tamanho do nódulo não influenciou as características histológicas encontradas, mas correlacionou-se com o diagnóstico por exame de imagem.

Palavras-chave: Tomografia Computadorizada Helicoidal Trifásica, Carcinoma Hepatocelular, Histopatologia.

ABSTRACT

Background/Purpose: The diagnosis of hepatocellular carcinoma has been extensively investigated, through imaging. However, still represents a challenge. Cirrhotic patients, irrespective of the etiology, have high risk for developing carcinoma hepatocellular, which is important death cause, in this population. Only the early detection of tumors, around 2,0cm in diameter, by way of any image method, and confirmation by fine needle biopsy, will possibly improve the prognosis of the disease. **Purpose:** To evaluate the sensitivity of triple-phase helical computed tomography in the diagnosis of the hepatocellular carcinoma, to verify association between the findings tomographic and histopathologic characteristic of this neoplasia and to verify the association between hepatocellular carcinoma histology aspects, in relation to the size of the neoplasia. **Materials and Methods:** Were selected forty patients with hepatocellular carcinoma confirmed by biopsy, surgical resection or explant histopathologic analysis. Only patients who we have got the triple-phase helical computed tomography available, in agreement with the protocol of our institution. Patients with two or more nodules, only the largest nodule identified, on each study, were considered. Arterial hypervascularity and a mosaic pattern of enhancement on triple-phase helical computed tomography were considered diagnostic criteria of hepatocellular carcinoma and were submitted to a consensus. Neoplasia histological graduation was according to Edmondson-Steiner, subsequently grades 1 and 2 were put in group as well as grades 3 and 4. Vascular invasion, necrosis and tumoral capsule have been seen as well (image and histopathologic). The cut-off point of 5 cm was used as the size of tumor related with their characteristics. **Results:** Sixty nodules were found at triple-phase helical computed tomography (CT) in forty patients. Arterial enhancement in the nodules was identified in 25

(62%) patients. The mosaic pattern of enhancement was seen in 7 (17,5%) patients. Triple-phase helical CT sensitivity for carcinoma hepatocellular was 78%, CI 95% (64,4-90,7). Contrast enhancement and mosaic pattern were correlated to the tumor size, as well as, vascular invasion and necrosis. Twenty three (57,5%) patients were classified as Edmondson-Steiner grades 1 and 2 and there was no correlation with size and tumor characteristic. Microscopic vascular invasion was seen only in three patients (7,5%), but was present at triple-phase CT scan in 13 (32,5%) patients. Tumor necrosis was seen in 14 (32,5%) patients at the histologic evaluation and in 19 (47,5%) patients at CT scan. There was no correlation between the tumor size and histological characteristics. **Conclusions:** Triple phase-helical computed tomography has good sensitivity for the diagnosis of carcinoma hepatocellular. There was no good correlation between CT findings and the histological graduation as well as vascular invasion and necrosis findings. The nodule size has no influence on the histological characteristics, but has good correlation with imaging diagnosis.

Keywords: Triple-Phase Helical Computed Tomography. Hepatocellular Carcinoma. Histopathology.

LISTA DE ABREVIATURAS

AFP: Alfa-fetoproteína

ALT: Alanino aminotransferase

AST: Aspartato aminotransferase

CHC: Carcinoma Hepatocelular

IC: Intervalo de Confiança

FOV: Field of View (or Vision)

FP: Fator de Passo (*pitch*)

HMV: Hospital Moinhos de Vento

kV: Kilovolt

MAs: Miliampére por segundo

ML: Mililitro

MSTC: Tomografia Computadorizada com Múltiplos Canais.

ND: Nódulo Displásico

NDAG: Nódulo displásico de alto grau

NDBG: Nódulo displásico de baixo grau

NR: Nódulo Regenerativo

RM: Ressonância Magnética

ROI: Região de Interesse

TC com lipiodol: Tomografia computadorizada com lipiodol

TCH: Tomografia Computadorizada Helicoidal

TCMC: Tomografia Computadorizada com Múltiplos Canais.

TCHT: Tomografia Computadorizada Helicoidal Trifásica

UH: Unidades Hounsfield

US: Ultra-sonografia

VHB : Vírus da hepatite B

VHC: Vírus da hepatite C

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1 | Incidência do CHC por 100.000 casos | 20 |
| Figura 2 | Incidência Global do Carcinoma Hepatocelular, incidências por 10 ³ habitantes | 21 |
| Figura 3 | Vantagem da obtenção das fases arterial 1 e também arterial 2 | 30 |
| Figura 4 | Avaliação dos picos de concentração do contraste em ROI tumoral e ROI de parênquima normal | 31 |
| Figura 5 | Sistemas de Tomografias Convencional e Helicoidal | 36 |
| Figura 6 | Anel deslizante utilizado nos sistemas helicoidais | 37 |
| Figura 7 | Exemplo de perda de registro de localização | 39 |
| Figura 8 | A evolução do tumor em fígado com cirrose | 42 |
| Figura 9 | Hiperarterialização do CHC e correlação da TCHT com macroscopia de fígado explantado | 57 |
| Figura 10 | Padrão de hipervascularização arterial no diagnóstico do CHC | 57 |
| Figura 11 | Exemplo de padrão em mosaico | 58 |
| Figura 12 | Gráfico das variáveis tomográficas analisadas | 58 |
| Figura 13 | Exemplos de invasão vascular pela TCHT | 62 |
| Figura 14 | Fotomicrografia de cápsula tumoral em diferentes aumentos | 64 |
| Figura 15 | Fotomicrografia de CHC com graduação nuclear e mitoses | 65 |
| Figura 16 | Fotomicrografia de CHC mostrando padrão macrotrabecular e corpo apoptótico | 65 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | Comparação morfológica do CHC pequeno distinto e indistinto | 43 |
| Tabela 2 | Características clínico-patológicas dos 40 pacientes avaliados | 56 |
| Tabela 3 | Frequência das características dos tumores em relação à doença hepática subjacente | 59 |
| Tabela 4 | Frequências das características da TCHT em relação ao tamanho das lesões | 60 |
| Tabela 5 | Frequência das características da TCHT em relação à classificação de Edmondson-Steiner | 61 |
| Tabela 6 | Frequência de dados histológicos e tomográficos em relação a invasão vascular | 61 |
| Tabela 7 | Frequência das características dos tumores em relação à necrose | 63 |
| Tabela 8 | Relação das variáveis histológicas pesquisadas | 64 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS | 16 |
| 1.2 CONCEITUAÇÃO E JUSTIFICATIVA | 18 |
| 1.2.1 Epidemiologia do carcinoma hepatocelular | 19 |
| 1.2.2 Rastreamento | 24 |
| 1.2.3 Critérios diagnósticos do carcinoma hepatocelular | 27 |
| 1.3 MÉTODOS DE IMAGEM | 28 |
| 1.3.1 O ultra-som | 28 |
| 1.3.2 A tomografia computadorizada helicoidal trifásica | 29 |
| 1.3.3 A tomografia computadorizada com lipiodol | 32 |
| 1.3.4 A ressonância magnética | 34 |
| 1.4 A EVOLUÇÃO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA | 35 |
| 1.4.1 Princípios da técnica na TC | 35 |
| 1.4.2 A tomografia computadorizada helicoidal X tomografia computadorizada convencional | 38 |
| 1.4.3 Volume e velocidade da injeção do contraste e tempo de retardo | 39 |
| 1.4.4 Diagnóstico e características histopatológicas do CHC | 41 |
| 2 OBJETIVOS | 46 |
| 2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO | 46 |
| 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS | 46 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 47 |
| 3.1 MATERIAL | 47 |
| 3.1.1 Critérios de inclusão | 48 |
| 3.1.2 Critérios de exclusão | 48 |
| 3.1.3 Métodos | 49 |
| 3.1.4 Variáveis analisadas | 50 |
| 3.1.4.1 Variáveis da TCH | 50 |
| 3.1.4.2 Variáveis da histologia e classificação do carcinoma hepatocelular | 51 |

| | |
|--|----|
| 3.1.5 Processamento e análise estatística | 52 |
| 3.1.6 Cálculo do tamanho da amostra | 53 |
| 3.1.7 Controle de qualidade | 53 |
| 3.1.8 Aspectos éticos | 53 |
| 4 RESULTADOS | 55 |
| 4.1 FREQUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM RELAÇÃO À DOENÇA HEPÁTICA | 59 |
| 4.2 FREQUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS DA TC EM RELAÇÃO AO TAMANHO DAS LESÕES | 60 |
| 4.3 CARACTERES DA TOMOGRAFIA E TAMANHO DAS LESÕES QUANTO A CLASSIFICAÇÃO DE EDMONDSON-STEINER | 60 |
| 4.4 DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS TOMOGRÁFICOS E HISTOLÓGICOS EM RELAÇÃO À INVASÃO VASCULAR | 61 |
| 4.5 FREQUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM RELAÇÃO A NECROSE TUMORAL | 62 |
| 4.6 VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS | 63 |
| 5 DISCUSSÃO | 66 |
| 6 CONCLUSÕES | 77 |
| REFERÊNCIAS | 78 |
| ANEXO A – BANCO DE DADOS | 91 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A descoberta do RX em 1895, por Roentgen¹, trouxe notável avanço na área diagnóstica, mas, as imagens do fígado eram muito precárias, não permitindo avaliação das estruturas internas, tais como veias, artérias e, sobretudo, o parênquima. Após a segunda guerra mundial, a interação entre pesquisadores, matemáticos, engenheiros, físicos, e médicos, utilizando conhecimentos de algoritmos em computação, culminou na evolução em exames de imagem, como conhecidos na atualidade. O ultra-som originou-se nos conhecimentos do sonar, no início da década de 1950. O obstetra escocês Ian Donald², foi o pioneiro, com uso somente em obstetrícia. Porém, o grande impulso do Ultra-Som (US) ocorreu na metade da década de 1970, com o uso do computador e a introdução da escala de cinza nas imagens geradas por este método. O emprego da Medicina Nuclear no estudo do fígado provavelmente ocorreu com Dobson e Jones³ (1952), os quais determinaram que um colóide do tamanho de 30 a 100 μm era ideal na obtenção do *clearance* das células de Kupffer e quantificação do fluxo sanguíneo hepático. Posteriormente, Taplin⁴ (1955) usou Iodo¹³¹ marcado com rosa bengala, no diagnóstico da icterícia neonatal, bem como, no estudo dinâmico da icterícia em adultos⁵. A Tomografia Computadorizada (TC) iniciou no mundo médico, em 1972 por Hounsfield⁶ em Londres, com a primeira obtenção de imagem axial, em cérebro de paciente vivo. Uma década mais tarde, a original aplicação da química da Ressonância Magnética (RM) estava em operação na Grã-Bretanha e Estados Unidos, e, no final de 1982 o método de imagem por RM estava ganhando aceitação prática⁵.

A literatura da metade do Século XIX, continha muitos relatos de tumores epiteliais que se imaginavam primários do fígado, mas, a grande maioria correspondia a metástases, de origem, muitas vezes, obscura. Com os ensinamentos de Virchow⁷, tornou-se conhecido que o fígado formava esplêndido sítio, para a localização de metástases, especialmente das mamas, estômago, pulmões, e outros órgãos. Provavelmente nunca será possível nomear quem descobriu o Carcinoma Hepatocelular (CHC), porque o conhecimento desta doença veio gradualmente⁸. Eggel⁹ escreveu sobre o assunto em 1901. Seu artigo fez apanhado de 230 referências à literatura antes de 1900 e descreveu, em detalhes, 163 casos de suposto câncer primário do fígado, dos quais 117 comprovados por exame anatomopatológico. Uma avaliação crítica dos casos era difícil, devido à falta de nomenclatura precisa, critérios para o diagnóstico, e ilustrações inadequadas. Por outro lado, em 1916 surgiu outro artigo de Winternitz¹⁰, no qual o conceito do carcinoma primário do fígado, como é conhecido nos dias atuais, estava praticamente concluído. A classificação, nomenclatura, e diagnóstico dos dois principais tipos de carcinoma (CHC e Colangiocarcinoma), a relação do primeiro com a cirrose (como fator de risco), a histogênese, a morfologia do crescimento, a origem unicêntrica, na maioria das vezes, embora tenha algumas situações de aparência multicêntrica devido à extensiva permeação vascular e capacidade de disseminação e a relativa infreqüência de metástases à distância, já estavam descritos neste estudo.

Em 1954 a revista Câncer publicou o artigo de Edmondson e Steiner⁸, um estudo de 100 casos de CHC em revisão de 48 900 necrópsias. Essa classificação é utilizada até nossos dias.

1.2 CONCEITUAÇÃO E JUSTIFICATIVA

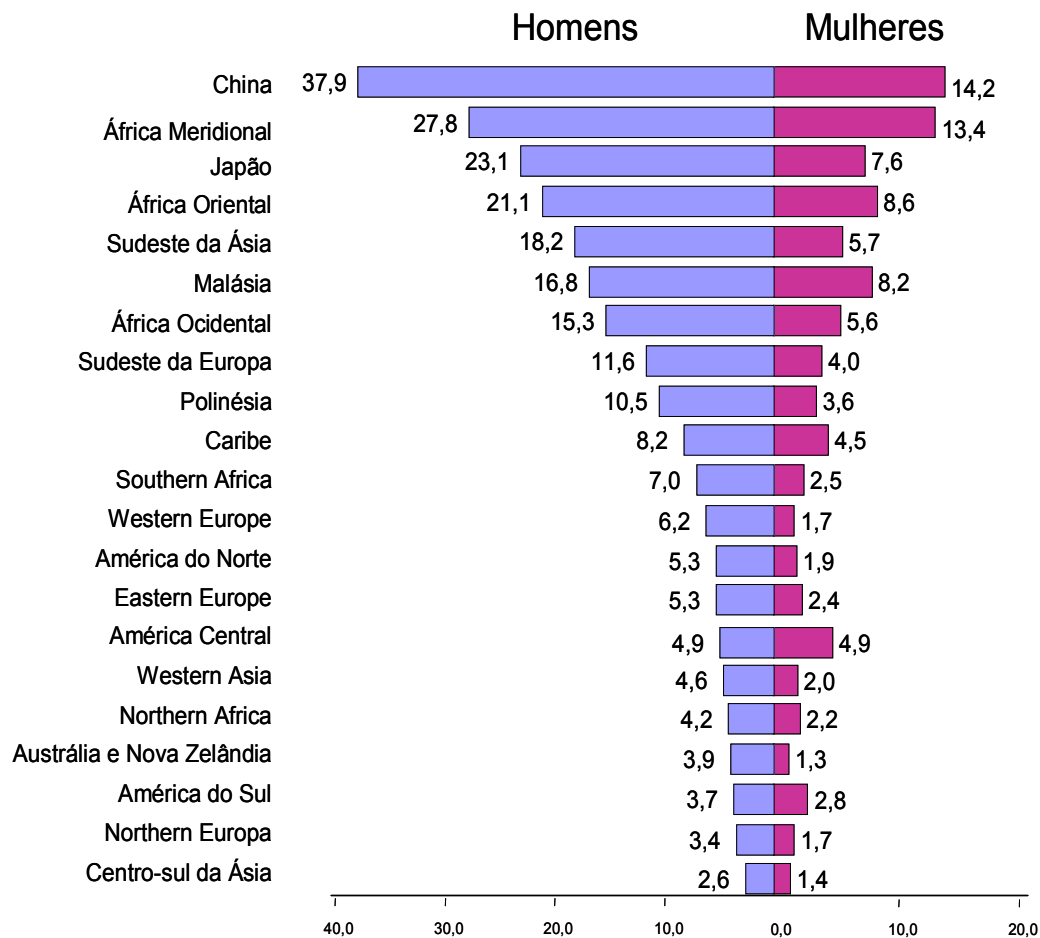
O aumento na incidência da hepatite pelo vírus da hepatite B (VHB), no passado, e o aumento da incidência da hepatite pelo vírus da hepatite C (VHC), na atualidade, estão trazendo, como consequência, aumentos da prevalência da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular (CHC). Da mesma forma, a ampla disponibilidade de exames de imagem, incluindo a ultra-sonografia (US), a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM), tem sido responsável, atualmente, pelo aumento do diagnóstico do CHC. A técnica cirúrgica, o transplante hepático, e os cuidados pós-operatórios, melhoraram muito o prognóstico dos pacientes submetidos à ressecção do CHC associado à cirrose^{11,12}. Lesões pequenas, em estágio pré-clínico, resultaram em várias cirurgias de ressecção, nas duas últimas décadas. Apesar dessa evolução, o diagnóstico ainda representa dificuldade a todos envolvidos – hepatologistas, clínicos gerais, cirurgiões e imagenologistas. Não é raro surgirem pacientes com lesão hepática e invasão vascular, limitando extremamente todas terapêuticas disponíveis. Portanto o seguimento dos pacientes, com hepatopatia crônica visando diagnóstico precoce do CHC, através dos exames de imagem e laboratoriais, constitui o grande desafio atual, pois, o tratamento efetivo, com maior sobrevida, depende do diagnóstico precoce^{13,14,15,16}. Por outro lado, o rastreamento com US e alfa-feto proteína (AFP), rotineiramente utilizado, tem algumas limitações. A ultra-sonografia tem sensibilidade de 65% a 80% e especificidade de 90%, quando usada como rastreamento^{13,14,15}. Já a AFP tem baixa sensibilidade embora boa especificidade¹⁷.

Ao exame de imagem, a maioria dos CHCs entre 2 e 3 cm apresentam melhor grau de impregnação quando o contraste é injetado, em virtude de importantes modificações hemodinâmicas que ocorrem na evolução dos nódulos displásicos para o CHC^{18,19,20}.

Portanto, o diagnóstico mais preciso do CHC requer o uso de imagens dinâmicas TC ou RM, realçadas com meio de contraste¹⁹, e, embora a literatura mundial esteja repleta de pesquisas nessa área, não existe, até o momento, consenso sobre o melhor método de imagem no diagnóstico do CHC²¹.

1.2.1 Epidemiologia do carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular é o 6º câncer mais freqüente no mundo e a 3ª causa de morte por câncer²². O número de novos casos por ano, é estimado em 564 000²³, e o número de mortes por ano em 500.000²⁴.



Incidência por 100.000, padronizada pela idade

Fonte: Global Cancer Statistics, 2002

Figura 1 - Incidência do CHC por 100.000 casos²² (Parkin et al. 2005)

Aproximadamente 80% dos casos de CHC surgem em países subdesenvolvidos do Sudeste da Ásia, e da África, ao Sul do Saara²⁵. Na China encontra-se mais de 50% dos casos²³. A mais elevada incidência no mundo é em Qidong, China, onde a incidência nos homens é de 95,7/100 000 e nas mulheres de 29,6/100 000²³ (Fig.1).

É difícil determinar, com precisão, a incidência do CHC, já que os dados epidemiológicos são baseados em registros estatísticos sujeitos, principalmente, a desvios de aferição e seleção. Além disso, muitas vezes o diagnóstico não é confiável pela falta de exames adequados (US, TC, e AFP sérica), ou mesmo pela ausência de confirmação

histológica. Apesar dessas limitações, estudos recentes consideram o CHC como o quinto tumor maligno mais comum nos homens, e o oitavo nas mulheres, em termos mundiais²⁴.

O CHC ocorre em todo o planeta, mas sua incidência demonstra notável variabilidade geográfica. As regiões do mundo são divididas de acordo com a incidência de CHC em 100.000 habitantes: a) baixa incidência (<3 casos), b) incidência intermediária (3-30 casos), e alta incidência (>30 casos) (Fig.2).

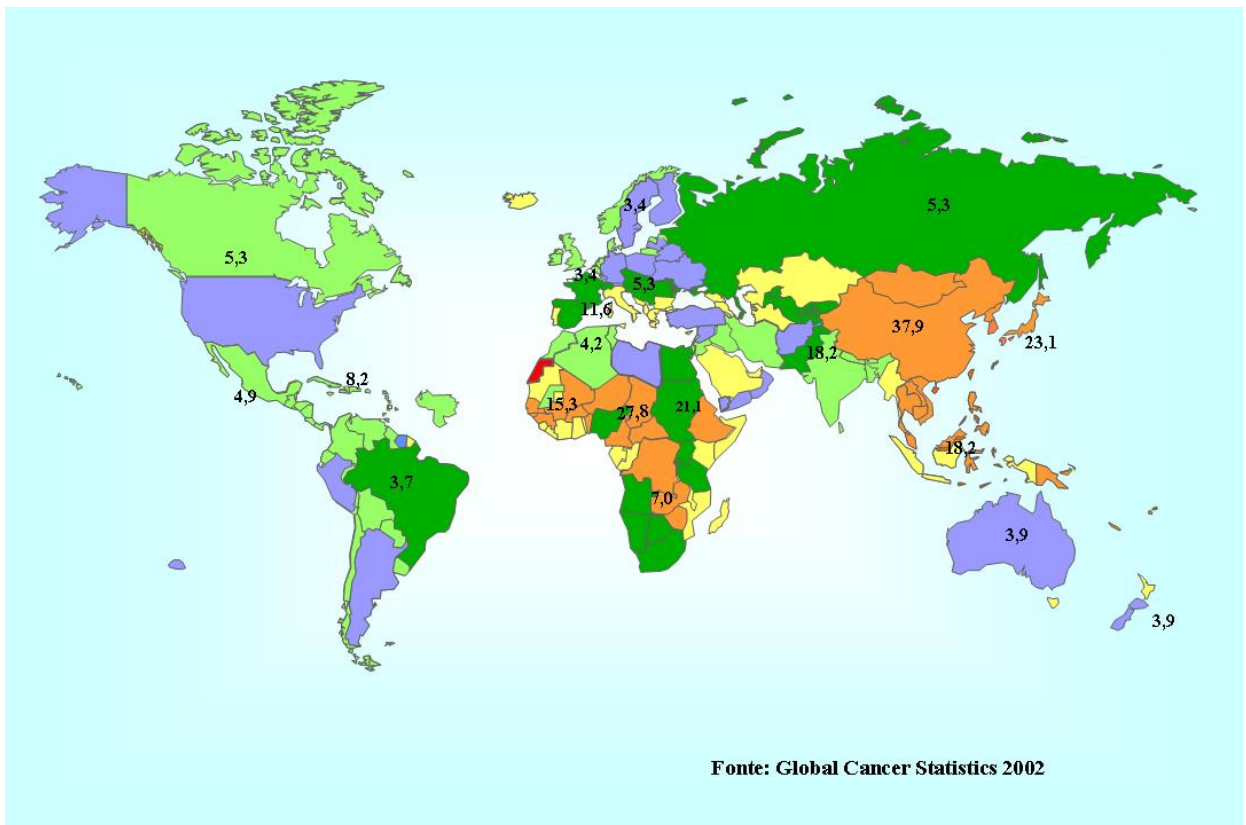


Figura 2 - Incidência Global do Carcinoma Hepatocelular, incidências por 10³ habitantes²² (Parkin et al. 2005)

Na África (ao sul do Saara), no sudeste da Ásia, e no Japão, as taxas de incidência são 50 vezes mais elevadas do que no resto dos países. Por exemplo, em Moçambique, local de grande incidência, o CHC ocorre em 2/3 de todas as neoplasias nos homens e 1/3 nas mulheres²⁶.

No Egito, em trabalho de El-Zayadi²⁷ e cols. a proporção anual de CHC aumentou de 4,0% em 1993, para 7,2% em 2002, provavelmente relacionado a maior incidência do VHC, segundo os autores.

A estimativa da incidência anual de CHC, em pacientes infectados com VHB, foi de 1169 casos por 100.000 pessoas por ano, de acordo com o Registro Nacional de Câncer em Taiwan, avaliação feita entre 1991 e 2000 em homens com positividade para HBsAg e HBeAg. Neste estudo foi demonstrado que a positividade para o HBeAg foi o principal fator para o maior risco de CHC²⁸.

O CHC geralmente ocorre em pacientes com cirrose ou fibrose avançada, sendo que a etiologia da doença hepática subjacente varia de acordo com a região geográfica. No continente Africano e Asiático os principais fatores etiológicos são o VHB, e a exposição à aflatoxina B1 (micotoxina derivada da contaminação de cereais, tais como, milho e amendoim, armazenados em ambiente quente e úmido, pelo fungo *Aspergillus flavus*). Nesses locais a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados, com tumores maciços ou infiltrativos²⁹. Nas áreas endêmicas, infecção crônica pelo VHB é frequentemente transmitida da mãe para o filho (transmissão vertical). Nestes casos, o paciente infectado com o VHB tem 200 vezes o risco de desenvolver CHC³⁰. Hemocromatose e Cirrose Biliar Primária também são doenças com potencial evolutivo para CHC. A incidência de CHC na Hepatite auto-imune e na Doença de Wilson é pobremente definida e aparentemente é menor do que em outros grupos etiológicos³¹. Por outro lado, na Europa, Estados Unidos, Austrália, e Japão a infecção crônica pelo VHC e o consumo excessivo de bebida alcoólica constituem as principais causas de cirrose^{13,32}. Nestes locais, talvez pela prática mais difundida de seguir os pacientes com cirrose através de ultra-sonografia periódica, o CHC costuma ser detectado em estádios mais precoces^{13,15,32,33,34}

Na Argentina, em estudo realizado por Findor³⁵ e cols., em 9 centros da Capital Federal, entre eles, Rosário e La Plata, foram analisados 216 casos de CHC, demonstrando que a maioria dos pacientes tinha cirrose. Destes, 38.9% tinham infecção pelo VHC, 20.2% pelo HBV; em 16.2% a etiologia era alcoólica; 3.7% tinham hemocromatose; e 1.4% Cirrose Biliar Primária. Em 7.8% a hepatopatia foi classificada como criptogênica.

No Chile, o consumo excessivo de álcool é a principal causa de doença hepática crônica. Entre os vírus da hepatite que induzem a hepatopatia crônica, o VHB é de baixa incidência. Por outro lado, VHC é apontado como agente de grande importância etiológica neste País³⁶.

Nos países desenvolvidos, a incidência do CHC vem aumentando nas últimas duas décadas. Na França, por exemplo, ocorrem atualmente cerca de 4.000 novos casos ao ano³⁷, enquanto que nos Estados Unidos este número chega a 15.000³⁸. Acredita-se que esse fenômeno epidemiológico esteja relacionado principalmente ao aumento no número de pacientes com estádios avançados de infecção crônica pelo VHC, bem como com a melhora ocorrida no manejo clínico dos pacientes cirróticos, prolongando a sobrevivência e criando maior oportunidade para a incidência do CHC³⁹.

No Brasil, inquérito epidemiológico realizado entre 1992 e 1994 identificou as principais características dos pacientes com CHC em diferentes regiões do País. Foram analisados 287 casos, com idade acima de 16 anos, provenientes dos estados do Pará, Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, e Rio Grande do Sul. Os resultados mostraram que o CHC no Brasil costuma ser três vezes mais freqüente em homens, com média de idade de 56 anos. Cirrose subjacente foi encontrada em 71% dos casos, sendo causada pelo VHB em 42%, pelo VHC em 27%, e por ambos em 4%. Alcoolismo foi identificado em 37% dos pacientes. Apesar da grande freqüência de infecção associada ao VHB, ou VHC, 27% dos casos eram negativos para ambos os vírus, indicando a possibilidade

da participação de outros fatores na etiologia do tumor. Além disso, a comparação dos dados provenientes dos diferentes estados mostrou algumas peculiaridades regionais: a) maior frequência de casos HBsAg reagentes no Pará, Bahia, Minas Gerais, e Espírito Santo; b) maior frequência de casos anti-VHC reagentes no Rio de Janeiro, São Paulo, e estados da Região Sul⁴⁰.

Dias⁴¹ descreveu o perfil epidemiológico e a sobrevida em uma coorte de pacientes com CHC acompanhados no Instituto Nacional do Câncer (INCA), localizado no município do Rio de Janeiro. Este foi um estudo retrospectivo o qual analisou 115 pacientes, no período de 1990 a 2000; destes, 49 pacientes tinham VHB, e 36 pacientes VHC. A sobrevida em um ano foi de 30,5%, com mediana de 4,6 meses. Apenas 3,4% dos pacientes sobreviveram além de cinco anos.

Em nosso meio, Maciel⁴² e cols., avaliando 292 pacientes com cirrose, submetidos a transplante hepático entre janeiro de 1990 e julho de 2003, encontraram 31 casos de CHC, dos quais 29 foram incluídos em estudo retrospectivo. A prevalência de CHC, na população estudada foi de 10,6%. Quanto à etiologia, 20 (64,5%) tinham VHC e 9 (35,5%) associação VHC mais álcool.

1.2.2 Rastreamento

No Ocidente, cerca de 80% dos casos de CHC ocorrem em pacientes com cirrose. O risco anual médio de surgimento do CHC nesses pacientes, varia entre 0,5 e 8%, dependendo de fatores como a idade, gênero, e etiologia da doença hepática subjacente. Embora não existam estudos prospectivos e randomizados comprovando que o rastreamento para o CHC

resulte em aumento da sobrevida, a maioria dos autores recomenda seguimento periódico de pacientes com cirrose para detecção precoce do CHC, possibilitando intervenção terapêutica antes de haver disseminação do tumor^{13,14,15,2,33,34}.

A vigilância em relação ao CHC baseia-se fundamentalmente na realização do US em intervalos semestrais e na dosagem de AFP sérica³¹. A AFP sérica, dependendo do ponto de corte utilizado, possui, ou, baixa sensibilidade (ponto de corte acima de 200 ng/mL), ou, baixa especificidade (ponto de corte acima de 20 ng/mL), sendo cada vez menos considerada como método isolado para triagem do CHC^{39,43}.

A US é o método de imagem de escolha, nos programas de rastreamento, principalmente porque tem baixo custo, ampla disponibilidade, e é método não invasivo. Outros métodos de imagem, tais como a TCHT e a RM, possuem custos elevados que impedem seu uso rotineiro como método de seguimento³¹. No entanto, deve-se ressaltar que a US apresenta limitações, principalmente relacionadas ao fato do exame ser operador dependente^{29,43}, embora a acurácia seja consistente em mãos experientes⁴⁴. Além disso, é de difícil interpretação em certas circunstâncias: pacientes obesos, tumores isoecóicos, localização subdiafragmática da lesão e, ou, padrão heterogêneo do parênquima hepático não tumoral relacionado à hepatopatia crônica subjacente²⁹.

Chalasan¹⁵ e cols. estudaram 285 pacientes com cirrose que foram avaliados para transplante e entraram em programa de vigilância. Os autores diagnosticaram 27 CHC em 15 meses de seguimento (6-42m), sendo que 22 foram detectados no início do programa. A sensibilidade da TC foi 88% e do US foi de 59%. A US teve baixa sensibilidade em detectar tumores abaixo de 2,0 cm, ou doença difusa, ou multifocal.

Colombo³² e cols., seguiram pacientes com cirrose compensada, durante cinco anos, através de AFP sérica e US, não demonstrando significativo aumento na taxa diagnóstica de tumores potencialmente curáveis. Neste estudo a incidência anual de CHC foi de 3%.

Contudo, esse achado é bem diferente do Japão onde o US é apontado como tendo sensibilidade de 85 – 95% , e superioridade em relação a TCH, especialmente no diagnóstico de nódulos pequenos, menores que 2,0 cm.

Bolondi¹³ e cols. analisaram o valor efetivo do rastreamento em pacientes com cirrose, demonstrando que o custo por ano de vida salva foi de US\$113 534. Além disso, este estudo mostra que o rastreamento ofereceu poucos benefícios em termos de sobrevida dos pacientes. A taxa de sobrevida em três anos foi de 45%. Os autores concluíram que um programa de vigilância de pacientes com cirrose avançada, requer grande volume de recursos e seu emprego, na prática clínica, em base nacional, deve ser questionado em muitos países. Esta conclusão pode ser entendida se considerarmos que o custo para o rastreamento do câncer de mama é estimado em US\$ 13 000-28 000 por ano de vida e ainda causa debate. Como regra geral, na análise de decisão de uma intervenção esta é considerada efetiva se proporcionar um aumento na longevidade ao redor de 3 meses, a um custo de menos de US 50 000 por ano de vida ganho.

Kobayashi⁴⁵ e cols. examinaram nódulos em 154 pacientes consecutivamente, durante 2,8 anos. A média de tamanho dos nódulos eram 14 mm (7-40 mm), com os seguintes diagnósticos histológicos iniciais: nódulo displásico de alto grau (NDAG), n = 13, nódulo displásico de baixo grau (NDBG) n = 13 e nódulo regenerativo (NR) n = 99. Um total de 29 (18,8%) nódulos evoluiu para CHC no período de observação. O risco de evolução do NDAG, e do NDBG, para CHC, foi de 16,8 (IC 95% (6,19 – 45,6) e de 2,96 (IC 95% (1,20 – 7.31), respectivamente. Nesse estudo o US foi o método diagnóstico de rastreamento, com exames agendados de 3 em 3 meses, sendo que uma das conclusões foi que o NDAG deve ser considerado lesão pré-cancerosa durante os estudos de triagem em pacientes com hepatite viral crônica e cirrose.

Os NR e os NDBG são comuns e, em geral, menores que 0,5cm. Já os NDAG, são menos freqüentes, mas tornam-se malignos em até 1/3 dos casos^{46,47}.

Apesar das incertezas sobre a eficiência dos métodos de rastreamento no CHC, esses programas devem ser oferecidos aos pacientes de alto risco. As dificuldades que surgem, em programas de rastreamento com testes eventualmente apresentando falso positivo e/ou falso negativo, devem ser reconhecidas, assim como o estabelecimento de estratégias para incrementar o seguimento de pacientes com testes anormais, particularmente em estudos de imagem com lesões abaixo de 2,0 cm⁴³.

1.2.3 Critérios diagnósticos do carcinoma hepatocelular

As últimas recomendações do consenso sobre CHC da Associação Européia para Estudo do Fígado (EASL)⁴⁸, publicado em 2005, modificaram as diretrizes para o diagnóstico dessa neoplasia. Nessas normas, o diagnóstico de CHC é aceito sem biópsia, em nódulos acima de 2,0 cm, desde que o exame de imagem demonstre hipervascularização na fase arterial, e evanescimento (*washout*) na fase venosa ou tardia, associado a uma AFP > de 200 ng/mL. Esses critérios, contudo, são válidos somente em serviços de imagem com equipamentos modernos (TCHT e RM com aquisições rápidas), e radiologistas com treinamento em radiologia hepática. A escolha desses critérios representa avanço importante no diagnóstico do CHC, pois estabelece, de forma pioneira, a possibilidade do diagnóstico não invasivo desse tumor em pacientes com cirrose. A base teórica que fundamenta essa nova abordagem diagnóstica baseia-se nos seguintes fatores: a) a incidência de CHC é alta em pacientes com cirrose; b) qualquer lesão focal que tenha surgido em fígado cirrótico tem alta

probabilidade de ser neoplásica, e c) a maioria dos casos de CHC apresenta hipervascularização arterial³¹.

As lesões com diâmetro entre 1-2 cm, onde o perfil vascular nos estudos dinâmicos (trifásicos), em geral não é característico, o diagnóstico é menos provável e a biópsia é recomendada⁴⁸.

Nódulos menores que 1,0 cm, têm menor probabilidade de corresponder a CHC⁴⁹. Contudo, estes devem ser seguidos de 3 em 3, ou de 6 em 6 meses através de US. No seguimento, se o nódulo desaparecer ou não crescer, no período de 1 a 2 anos, a lesão não corresponde a CHC⁴⁸. A malignidade é ainda menos provável se eles não captarem contraste nos estudos dinâmicos, uma vez que os nódulos regenerativos e displásicos são, geralmente, hipovasculares ou isodensos, ao contrário do CHC⁴⁵.

1.3 MÉTODOS DE IMAGEM

1.3.1 O ultra-som

A sensibilidade do US é operador-dependente, mas a acurácia é consistente em mãos experientes⁴⁴; possui algumas limitações, como citadas anteriormente, na avaliação de pacientes obesos, de fígados heterogêneos, como ocorre na cirrose macronodular ou esteatose. Apesar dessas limitações, o US é capaz de identificar CHC no diâmetro crítico de 3,0 cm em até 85% dos casos²⁹.

Bennett⁵⁰ e cols., mostraram que a US não foi sensível para o diagnóstico de CHC precoce nem para nódulos displásicos, com taxas de 29,6% e de 4,9%, respectivamente.

A revisão de diversos trabalhos mostra que o US tem, em geral, baixa sensibilidade e alta especificidade. A sensibilidade varia entre 60 e 80%, e a especificidade é maior que 90% quando utilizada como rastreamento^{13,50,51,52}.

Bolondi¹³ e cols., em estudo de rastreamento, com US e AFP sérica obtiveram sensibilidade entre 65% e 80%, e especificidade acima de 80%. Em outro estudo, Dodd⁵¹ e cols., analisando 200 pacientes, com US diagnosticaram somente 36 de 80 lesões malignas, com sensibilidade de 45% e especificidade de 98%. Ressalve-se que das 44 lesões não identificadas, 24 tinham 1,0 cm de diâmetro ou menos. Estes autores concluem que embora a sensibilidade do US na detecção de nódulo maligno seja baixo, sua especificidade é alta. Portanto, qualquer lesão identificada, por este método, em pacientes com cirrose, tem alta probabilidade de corresponder a CHC.

1.3.2 A tomografia computadorizada helicoidal trifásica

Os tumores hepáticos geralmente são muito perfundidos, predominantemente pela circulação hepática arterial, e a TCHT tem o potencial de escanear todo o fígado nessa fase, o que facilita a detecção de nódulos¹⁹. O CHC em fígado cirrótico pode apresentar-se como nódulo solitário, nódulos multifocais, ou como massas expansivas, difusas e infiltrantes; nódulos satélites, também podem estar presentes^{53,54}. Nessas diferentes formas de apresentação, coexistem variadas formas de impregnação pelo contraste iodado. A lesão hipervasculosa única é a forma mais comum, seguida do comprometimento multifocal^{19,54}.

Lesões grandes infiltrativas com áreas de necrose e septos em permeio (representando tumor viável) constitui o padrão em mosaico^{55,56}. As lesões nodulares, com impregnação heterogênea, em relação ao contraste e que diferem das descrições acima, requerem diagnóstico diferencial com hemangioma, hiperplasia nodular focal e pseudo-tumores¹⁹.

A bomba de infusão é um dispositivo automático, que permite injeções programadas de contraste endovenoso com alta velocidade (entre 2 a 5 mL/s), e tem sido apontada como fundamental no diagnóstico do CHC^{19,56}. Isto permite diferenças nos padrões de realce dos tumores através de múltiplas aquisições, durante tempo relativamente curto, após rápida injeção de contraste (Fig.3 e 4). Permitindo, por exemplo, finalização de estudo dinâmico de todo fígado, fases arterial, venosa e tardia⁵⁷, em 20 segundos ou única apnéia.

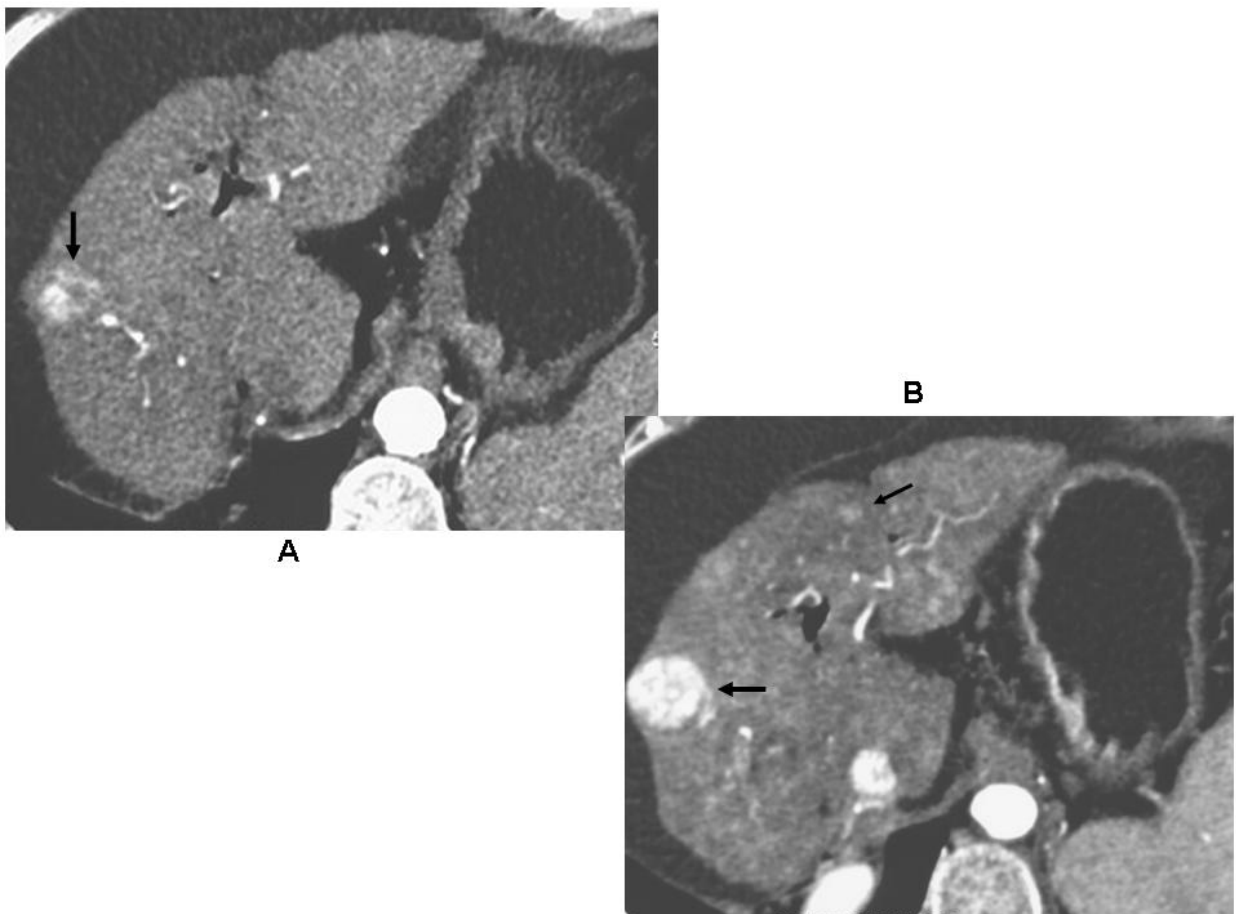


Figura 3 - Vantagem da obtenção das fases arterial 1 e também arterial 2

A figura **A** (arterial 1) mostra tênue impregnação de nódulo (seta). A figura **B** (arterial 2), adquirida 20 segundos após, mostra intenso grau de impregnação (*Wash in*) do nódulo e mostra outro pequeno nódulo com 1,0 cm, não observado na imagem prévia.

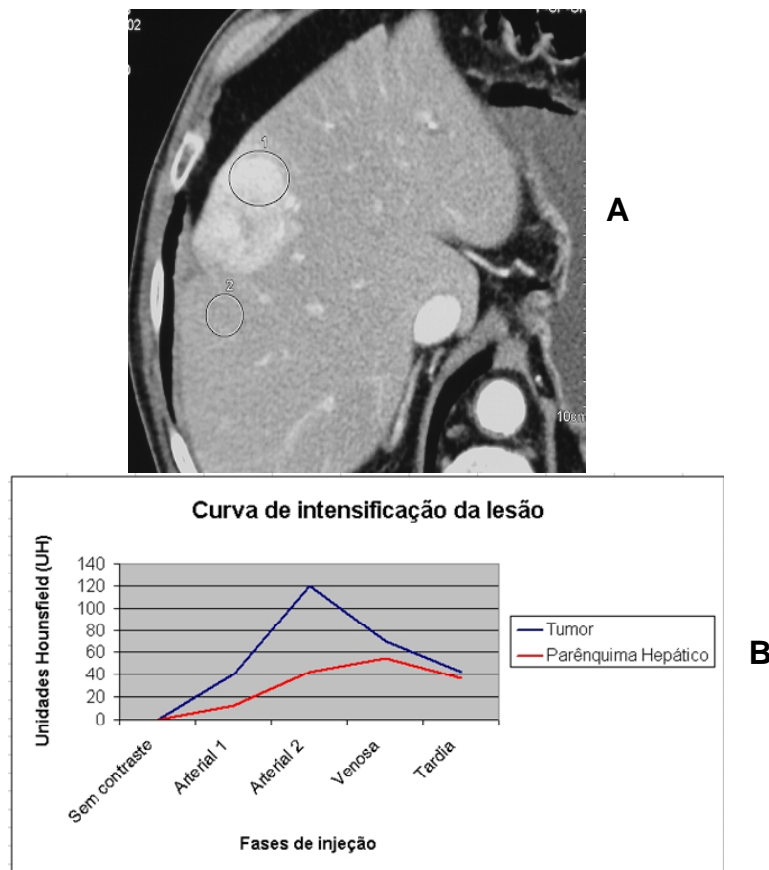


Figura 4 - Avaliação dos picos de concentração do contraste em ROI tumoral e ROI de parênquima normal

No corte tomográfico em **A** foram assinaladas duas áreas circulares que constituem áreas de interesse e analisadas suas curvas de intensificação com o contraste, nas diferentes fases após a injeção com injetora programada.– a área circular maior está no nódulo e a área circular menor está no tecido hepático normal. **B**– Nota-se que a curva azul atinge maiores intensificações em unidades Hounsfield comparada com a curva vermelha no parênquima hepático normal adjacente. Essa diferença nas intensidades de impregnação é que permite o diagnóstico do CHC. Infelizmente os NR, os ND e os CHC pequenos podem não ter esse comportamento.

Lim⁵⁷ e cols. estudaram prospectivamente 54 pacientes em avaliação pré-transplante hepático, com TCHT, e compararam os resultados com exames dos fígados explantados. Na análise histopatológica foram diagnosticados 21 nódulos correspondentes a CHC em 15 pacientes, e 23 nódulos displásicos em 10 pacientes. Os exames tomográficos permitiram o diagnóstico de 15 CHCs em relação ao total de 21 tumores e somente de 9 NDs dos 23 NDs. O tamanho dos nódulos de CHCs variaram de 0,6 a 5,0cm (média, 1,9cm), enquanto que os NDs mediram em média 1,0cm. Neste estudo, a sensibilidade e a especificidade da TCHT na detecção do CHC, por paciente, foi 80% (12/15) e 97% (25/26), respectivamente. Por outro

lado, para os NDs, a sensibilidade foi de 50% (5/10) e a especificidade de 97% (30/31). Ressalve-se que neste estudo 66% dos nódulos displásicos, foram isodensos à TC, portanto, não identificados na fase arterial nem na fase venosa. Isto ocorre porque o suprimento sanguíneo destes nódulos costuma ser semelhante ao do parênquima adjacente.

Peterson⁵⁶ e cols. também estudando pacientes com cirrose, pré-transplante hepático, através de AFP sérica e TCHT, observaram que os tumores diagnosticados com a TC tinham em média 24mm de diâmetro; enquanto que os nódulos não diagnosticados por este método e identificados na análise histopatológica dos fígados explantados tinham tamanho médio de 16mm. Apesar da sensibilidade da TCHT, nódulos entre 1,0 e 2,0cm de diâmetro não permitem diagnóstico seguro por exame de imagem, devido à ausência de padrão vascular definido. Nestes casos é aconselhável usar dois métodos dinâmicos de imagem, TC e RM, para adequado estadiamento, visando otimizar a terapêutica⁴⁸. Por outro lado, tumores acima de 2,0cm de diâmetro são mais facilmente diagnosticados com a TCHT^{56,58}.

As modificações de arquitetura, que ocorrem na cirrose, alteram a homogênea aparência do fígado, sendo observados vários padrões de fibrose, cicatriz, esteatose, e nódulos de regeneração. A combinação destes sinais com as que ocorrem nos fluxos arterial e portal secundário à hipertensão portal, pode dificultar o diagnóstico do CHC por este método. Além disso, em alguns casos, as alterações acima citadas, podem, eventualmente, simular nódulo¹⁹.

1.3.3 A tomografia computadorizada com lipiodol

O uso da TC com lipiodol também tem sido considerado como método diagnóstico do CHC^{59,60}. O lipiodol é um contraste oleoso que tende a ser seletivamente acumulado e retido

pelo tecido tumoral após injeção nas artérias hepáticas durante angiografia. A TC é realizada no 10º dia após a angiografia, visando detectar qualquer retenção de lipiodol. Entretanto, esse método, depende da hipervascularização do nódulo e, portanto, tumores hipovasculares, como o CHC bem diferenciado, podem não ser diagnosticados⁴⁴. Mok⁴⁴ e cols. selecionaram 103 pacientes em programa de rastreamento para CHC que apresentaram lesão focal ao US e alfa feto proteína aumentada acima de 20 ng/mL. Nesse estudo, a TC com lipiodal não diferiu significativamente da US na avaliação da sensibilidade, especificidade, e valor preditivo positivo.

Spreafico⁶¹ e cols. avaliaram o método TC com lipiodol, analisando 66 nódulos de CHC em fígados explantados. Houve sensibilidade de 90% para nódulos com diâmetro acima de 2,0cm, mas somente 28% para lesões que mediram abaixo de 2,0cm. Por outro lado, a taxa do diagnóstico foi de 88% para nódulos hipovasculares e de 12% para lesões hipovasculares ou avasculares. Ocorreram dois casos de resultado falso-positivos (3%); um destes correspondia a nódulo de regeneração e o outro a hemangioma.

Sugere-se, atualmente, que a TC com lipiodol deva ser limitada a casos clínicos de exceção; como, por exemplo, na dúvida entre ND e CHC em pacientes com cirrose. A captação de lipiodol, nessa circunstância, sugere CHC, pois, o nódulo displásico não capta esta substância⁴⁴. Da mesma forma, em pacientes de alto risco, com aumento da AFP sérica, há indicação de lipiodol desde que o US, a TCHT, e a RM sejam normais. A TC com lipiodol, embora tenha surgido como método diagnóstico útil, no diagnóstico do CHC está sendo atualmente abandonada, sendo considerada método não seguro na análise do CHC pequeno²¹. Corroborando este fato, a mesma não faz parte do algoritmo de investigação de CHC em pacientes com cirrose na publicação dos critérios de Barcelona em 2005⁴⁸.

1.3.4 A ressonância magnética

A RM é outro método que disputa espaço no diagnóstico do CHC precoce; os aparelhos modernos de 1,5 Tesla, com injeção programada de Gadolínio, e bomba de infusão, à semelhança do que se faz na TCH, têm sido apontado, como exame promissor com a possibilidade adicional do uso de futuros contrastes e, também, novas técnicas^{21,58,62,63}.

Na RM, assim como na TCHT, a aplicação dinâmica de contraste, na fase arterial é essencial para demonstrar o realce do nódulo, facilitando o diagnóstico do CHC por este método. Contudo, lesões pequenas devem ser sempre diferenciadas de hemangiomas ou nódulos displásicos¹⁹. A aparência dos nódulos regenerativos, nos fígados com cirrose, em exames de RM, são análogas às demonstradas à TCHT, embora a magnitude do realce seja maior com o Gadolínio na RM do que o contraste iodado na TC. Também foi demonstrado que o volume de contraste necessário na RM é menor em comparação à TCH^{63,64}.

Um nódulo com alta intensidade de sinal em T2, dentro de um nódulo hipo ou isoíntenso – assim chamado “nódulo dentro de nódulo”, é altamente sugestivo de CHC desenvolvendo-se dentro de um nódulo displásico⁶⁴.

A injeção de contraste com bomba de infusão, em tempo curto, facilita a detecção da vascularização dos tumores. Desta forma, a RM frequentemente demonstra tumores pequenos, menores que 1,5cm, com maior sensibilidade do que a TCH⁵⁸. Oi⁶⁵ e cols. compararam a Tomografia Computadorizada com Múltiplos Canais (TCMC) com a RM com injeção de Gadolínio, visando o diagnóstico de metástases intrahepáticas do CHC. Neste estudo foram examinados 49 pacientes com 242 nódulos, todos com dimensões abaixo de 3,0cm. Na fase precoce o Gadolínio realçou 140 nódulos na RM, comparado com 106 nódulos detectados na fase precoce na TCMC, e concluíram que a RM dinâmica na fase arterial, e a TCMC, são

métodos muito sensíveis na detecção de CHC. Da mesma forma, Kim⁶⁶ e cols. compararam a RM utilizando óxido de ferro superparamagnético, como contraste, com a TCMC, e demonstraram acurácia diagnóstica, sensibilidade, e especificidade semelhantes na detecção de CHC em pacientes com cirrose hepática; embora em nódulos pequenos, abaixo de 2,0cm, a TCH tenha sido inferior quando comparada com a RM.

Por outro lado, Krinsky⁵⁸ e cols. relataram os resultados de um estudo para determinar a sensibilidade da RM na detecção de CHC, usando fígados explantados como padrão ouro. As sensibilidades ficaram assim distribuídas, de acordo com o tamanho das lesões: <1,0cm 33%; 1,0-2,0cm; 50%; >2,0cm, 80%. Portanto, neste estudo a RM não foi sensível para detecção de nódulos abaixo de 2,0cm.

1.4 A EVOLUÇÃO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

1.4.1 Princípios da técnica na TC

O grande avanço na TC ocorreu com a introdução de um sistema de rotação contínua, baseado na técnica do “*slip-ring*” ou anel deslizante. Desenvolvida em 1987, esta foi a base da introdução da TC helicoidal no início dos anos 90 por Kalander⁶⁷, e resultou em fundamental progresso na velocidade de aquisição dos dados. Com a TC helicoidal, a rotação contínua do tubo de raios-x é possível, uma vez que a energia e dados são conduzidos através de dois anéis que escorregam um contra o outro. Como resultado, dados volumétricos podem ser adquiridos e armazenados para posterior manipulação. Pela primeira vez, exames de regiões

mais extensas da anatomia podem ser adquiridos durante uma única apnéia, evitando, assim, imagens de má qualidade produzidas pela respiração. Com a finalidade de manter a qualidade da imagem em aquisições rápidas, o sistema da TC helicoidal deve manter altas correntes do tubo (aproximadamente 250 mA) durante a fase de rotação. Inicialmente, devido à limitada capacidade de aquecimento do tubo de raios-x, o tempo máximo de aquisição era de 5 segundos. Com o progresso na dissipação do calor pelos tubos, aparelhos com somente um detector já podiam permitir facilmente 30 segundos de corte com 300 mA. A combinação do anel deslizante e ânodos com elevada capacidade de suportar calor, foi necessária para a rotação contínua nas aquisições com TC helicoidal (Fig.5 e 6)

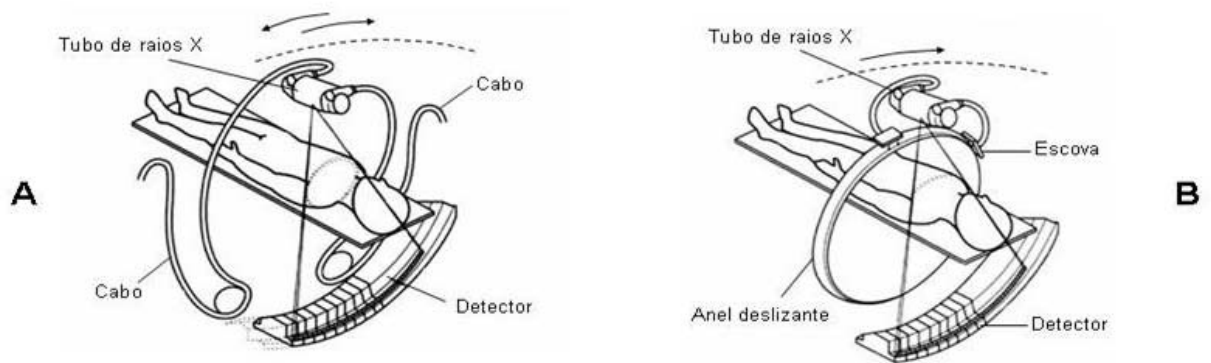


Figura 5 - Sistemas de Tomografias Convencional e Helicoidal¹⁶⁸ (Seeram 2001)

Ilustração mostrando o funcionamento de um equipamento de TC convencional. Em **A** os cabos que ligam o tubo e demais componentes do sistema enrolam a cada corte, não permitindo uma aquisição contínua dos dados. **B**- Equipamento de TC helicoidal onde toda a parte elétrica e de dados está em contato através do anel deslizante, possibilitando a aquisição contínua de dados do paciente enquanto a mesa se desloca para uma nova posição.



Figura 6 - Anel deslizante utilizado nos sistemas helicoidais⁶⁸ (Seeram 2001)

Fotografia de um anel deslizante utilizado em equipamentos de tomografia computadorizada helicoidal. É possível visualizar as trilhas de cobre por onde serão transmitidos, por contato, dados da corrente elétrica e tensão para alimentar o tubo e demais componentes do sistema sem a necessidade de cabos.

Apesar desses notáveis avanços na tecnologia, três importantes parâmetros na TC helicoidal ainda afetam o tempo de corte e a qualidade da imagem. Esses parâmetros são: colimação, velocidade da mesa, e a cobertura anatômica (distância). A colimação depende do tamanho das estruturas que serão examinadas. Por exemplo, o estudo do fígado pode ser realizado com colimação de 5,0mm. Já a angiografia da artéria hepática por TC requer uma colimação estreita, por exemplo, de 1,0 a 2,5mm. A velocidade da mesa é a distância em milímetros ao longo do eixo Z em que a mesa move-se no intervalo de 1 segundo. A velocidade da mesa, assim como a colimação, devem ser cuidadosamente selecionadas considerando vários fatores, entre eles, possibilidade de apnéia pelo paciente e a distância a ser escaneada. A íntima relação inerente entre a colimação da imagem e a velocidade da mesa é chamada de fator de passo (*pitch*). O fator de passo (FP) é definido como a velocidade da mesa (em mm/s) dividido pela colimação do corte (em mm), multiplicado pelo tempo completo necessário para completar uma rotação de 360 graus do tubo de RX ao redor do

paciente⁶⁹. O objetivo de usar um FP maior que 1 (ex., uma velocidade da mesa de 7,5mm/s e uma colimação de 5mm para um FP de 1,2) é o de cobrir uma grande área como o fígado, numa única apnéia com aceitável amplitude de colimação. Quando o FP aumenta, a espessura real de corte também aumenta. Por exemplo, se o FP aumenta de 1 a 2, a espessura de corte aumenta 30%, de 8 mm para 11 mm. Esse aumento resultará no borramento das imagens adquiridas. Devido a este fator, o FP do TC para fígado é geralmente limitado para 1.5:1 ou menos, idealmente 1:1⁶⁹.

1.4.2 A tomografia computadorizada helicoidal X tomografia computadorizada convencional

A TCH permite a aquisição de dados volumétricos durante única apnéia e trouxe, com isso, importante vantagem sobre a TC seqüencial, evitando perda de registro de imagens devido aos movimentos respiratórios (Fig.7). Tais problemas são bem reconhecidos na técnica convencional quando pacientes têm diferentes graus respiratórios entre os cortes tomográficos. Outra grande vantagem da técnica helicoidal sobre a convencional é a possibilidade das reconstruções das imagens em intervalos variados de até 1,0mm. A reconstrução é feita por um computador após o processamento e não requer aquisição adicional de imagens do paciente. Uma vantagem final da TC helicoidal é a redução do tempo para examinar o fígado, 20 a 30 segundos, o que permite identificação mais precisa das estruturas vasculares.

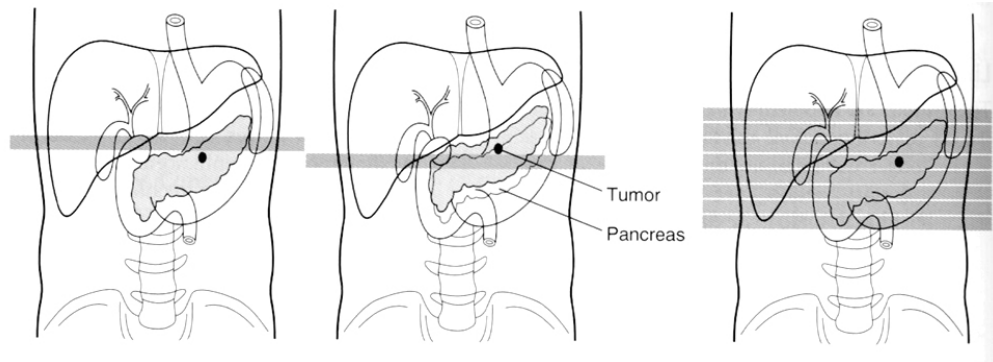


Figura 7 - Exemplo de perda de registro de localização⁶⁸ (Seeram 2001)

Exemplo de perda do registro de localização. As duas ilustrações da esquerda mostram dois cortes obtidos com a técnica convencional onde entre um e outro o paciente modificou a posição das estruturas internas devido à respiração. O tumor indicado se moveu e, portanto, não apareceu em nenhuma imagem. A ilustração da direita mostra cortes obtidos através da técnica helicoidal durante apnéia. Em uma das imagens desta aquisição o tumor aparecerá.

1.4.3 Volume e velocidade da injeção do contraste e tempo de retardo

O CHC, em geral, é ricamente vascularizado e recebe importante fluxo arterial, portanto, é fundamental que o início da aquisição das imagens esteja sincronizado com a chegada do contraste na fase arterial. Para que isto ocorra, é utilizado um sistema automático que inicia os cortes quando o equipamento detecta o pico máximo do contraste, a partir da leitura dos números da TC ou Unidades Hounsfield (HU), no interior de uma região de interesse (ROI) posicionada gráficamente pelo operador (técnico de RX), na aorta abdominal. Logo após, tempos de retardos são determinados, permitindo outras aquisições nas fases arterial, venosa e tardia. Fluxos mais lentos, em pacientes com variados graus de frequência cardíaca, doença pulmonar, ou outras condições, que decretam alterações no tempo de circulação, também podem ser previstos^{70,71}.

Não existe consenso sobre o volume e a velocidade na injeção do contraste. Chambers⁷² e cols., demonstraram que as duas variáveis são importantes e interdependentes.

O fluxo sanguíneo hepático consiste de sangue oxigenado proveniente da artéria hepática (20%) e sangue pobremente oxigenado da veia porta (80%). Portanto, após a injeção do contraste, a atenuação do fígado aumenta na proporção direta do total da carga de iodo, no leito vascular e no espaço extravascular, e depende do volume de contraste, ou gramas de iodo administrados. Volume adequado de contraste endovenoso é importante para permitir discriminação entre estruturas normais, tais como vasos, processos patológicos, massa de tecidos moles, e linfonodos aumentados. Desta forma, os parâmetros que determinam o realce do fígado incluem o volume de contraste injetado, as fases bifásicas e, ou, trifásicas após a injeção, e o tempo de retardo para o início dos cortes⁶⁹. A otimização dos parâmetros para a TCH contrastada do fígado tem sido assunto de grande número de artigos^{74,73,74,75}. O trabalho de Furuta⁷³ e cols. demonstra que quando a dose de contraste é calculada de acordo com o peso do paciente, usando-se um volume de 2.0 a 2.5ml/kg, os resultados são melhores do que os comparados a 1.5ml/kg ou dose fixa de 100ml. Esse trabalho demonstrou adequado realce arterial na maioria dos pacientes quando o contraste foi injetado a uma velocidade de 3.0 ml/s; observação consistente com o resultado da análise farmacocinética proposta por Bae⁷¹.

Goshima⁷⁶ e cols., com o objetivo de determinar o tempo ideal de retardo nas fases arterial e venosa, da aquisição de imagens para a detecção de CHCs hipervasculares, encontraram como tempos de retardo 10-15s e 45-55s. Kim⁷⁷ e seu grupo, também com o mesmo objetivo, entretanto com maior atenção na aquisição de duas fases arteriais, encontrou os tempos de retardo de 14-30 segundos.

1.4.4 Diagnóstico e características histopatológicas do CHC

Com relação ao diagnóstico histopatológico do CHC, são considerados relevantes os seguintes achados:

- a) aumento da concentração nuclear por área (número de núcleos por área maior do que duas vezes o número de núcleos do tecido hepático não tumoral);
- b) presença de macrotrabéculas (trabéculas com três ou mais hepatócitos) em uma proporção significativa do nódulo. Focos de arquitetura pseudo-acinar também são freqüentes;
- c) desaparecimento do arcabouço reticulínico;
- d) deposição de gordura, bile, ou ferro, área poupada de siderose ou acometendo em especial um nódulo, sugerindo proliferação clonal;
- e) inclusões citoplasmáticas como o hialino de Mallory, grânulos de alfa-1-antitripsina ou partículas virais presentes especialmente em um nódulo;
- f) trombos neoplásicos em ramos venosos portais^{78,79}.

No seguimento dos pacientes com cirrose, qualquer nódulo detectado em exame de imagem pode representar CHC. Uma lesão que aumenta de diâmetro, também é suspeita, mesmo que previamente tenha sido considerada benigna. O CHC precoce (*early HCC*) pode ser de difícil distinção entre tantos nódulos regenerativos da doença de base (cirrose micro ou macro nodular). Ressalve-se que, a maioria dos nódulos abaixo de 1,0cm, têm menos probabilidades de corresponder a CHC^{45,31,80}.

A biópsia hepática torna-se fundamental, principalmente nos nódulos menores de 2,0cm quando o padrão vascular dinâmico na TCH, ou na RM, não mostram impregnação

intensa na fase arterial e evanescimento (*wash out*) na fase venosa, características radiológicas típicas de CHC^{81,82}.

Na cirrose, o CHC origina-se, freqüentemente, a partir do nódulo regenerativo e displásico através de progressão em múltiplos passos¹², como demonstra a (Fig.8).

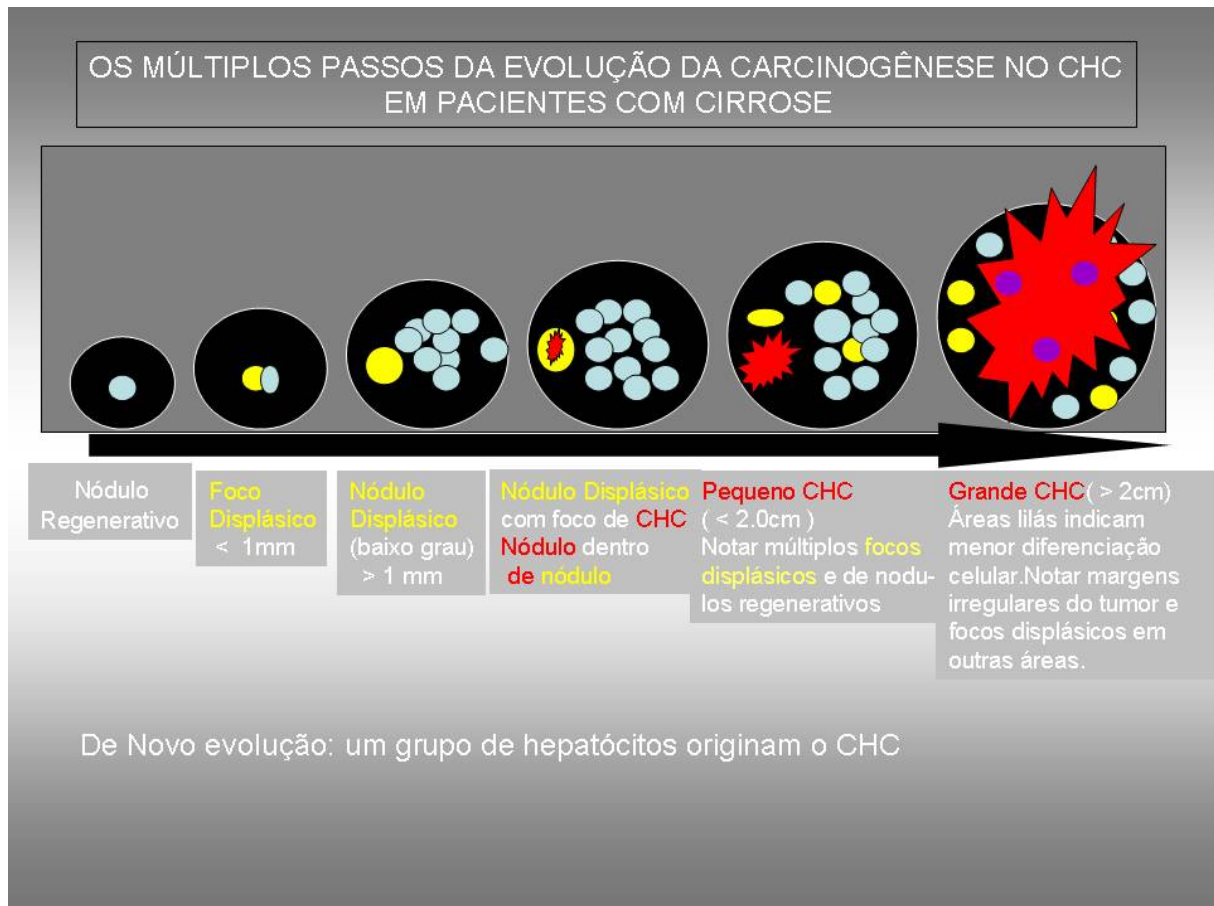


Figura 8 - A evolução do tumor em fígado com cirrose⁸³ (Sirlim, Aguirre e Behling 2004)

Um ou mais NR podem sofrer atipia celular e tornar-se ND. Esse ND pode aumentar de tamanho e sofrer desdiferenciação na sua porção central apresentando foco de CHC pequeno (nódulo dentro de nódulo). A evolução nas etapas posteriores de desdiferenciação tumoral fará com que, sucessiva e continuamente, gradações diferentes de CHC ocorram, desde o bem diferenciado até o indiferenciado.

Na evolução “De Novo” não segue os passos acima e um grupo de hepatócitos se diferenciam e originam o CHC

Segundo Kogiro⁴⁹ e cols., o CHC pequeno, ao redor de 2,0cm em diâmetro, é dividido em duas categorias: CHC pequeno com margens distintas, e o CHC pequeno sem margens distintas. Suas características estão relacionadas na tabela a seguir.

Tabela 1 - Comparação morfológica do CHC pequeno distinto e indistinto

| Características | Nódulo indistinto (n:50) | Nódulo distinto (n: 82) |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Tamanho do Tumor (mm) | 11.7 ± 3.5 (SD) | 16.2 ± 4.2 (SD) |
| Cirrose Hepática | 93% | 85,3% |
| Cápsula | 0% | 51,2% |
| Bem diferenciado | 85% | 15% |
| Moderadamente diferenciado | 0% | 58% |
| Invasão da Veia Porta | 2% | 22% |
| Metástases Intrahepáticas | 0% | 9,6% |
| Angiografia | Hipovascular | Hipervascular |

n=132 pacientes

Analisando a tabela acima, observa-se que o CHC com margem distinta é, em geral, bem demarcado, e mais da metade coberto por fina cápsula fibrosa. A maioria deles é detectada como hipervasculares, o que pode ser explicado por seu grau de diferenciação. Somente 20% são bem-diferenciados. Por outro lado, 60% destes são moderadamente diferenciados, e 20% podem apresentar os dois padrões. Invasão vascular e metástases intrahepáticas são encontradas em 27 e 10%, respectivamente. Portanto, a maioria é considerada CHC invasivo, embora, tumores pequenos. Mas o CHC sem margem distinta, é indefinido no espécime cirúrgico, tem predomínio do padrão bem-diferenciado, a invasão vascular é rara, e metástases hepáticas não são observadas. Esses tumores são designados, no Japão, como “*early CHC*”.

Nakashima⁸⁰ e cols. analisaram 101 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de lesões menores que 2,0cm em diâmetro. Destes, o diâmetro foi menor que 1,0cm em 16 casos, entre 1,1- 1,5cm em 33 casos, e entre 1,6 -2,0cm em 37 casos. No total dos nódulos, 27 tinham margens indistintas e 59 nódulos tinham margens distintas. Este estudo reforça o anterior, demonstrando que é importante detectar nódulos em estágio inicial, enquanto são indistintos, porque são histologicamente menos agressivos e menos proliferativos, tendo melhor prognóstico quando comparado com o CHC de margens distintas.

Em geral, quando o CHC atinge o diâmetro de 1,5-2,0cm, porções moderadamente, ou pouco diferenciadas, de carcinoma substituem as áreas bem diferenciadas. Tal condição parece estar intimamente relacionada à proliferação tumoral em modelo expansivo com a aparência de nódulo dentro de nódulo. Portanto, esta aparência no CHC pode ser interpretada como marcador morfológico dessa desdiferenciação^{84,85}.

Em estudo realizado por Horigome⁸⁶ e cols., foram detectados 352 nódulos hepáticos com 3,0cm ou menos, em 234 pacientes com doença hepática crônica, através de US ou TC em programa de rastreamento. Todos os nódulos foram histologicamente estudados por ressecção (n=130) ou por biópsia com agulha fina 21 (n=220). Os diagnósticos histológicos foram ND (n=23), CHC bem diferenciado (n=163), CHC moderadamente diferenciado (n=159), e CHC pouco diferenciado (n=70). O diagnóstico pela imagem foi possível em 79% dos nódulos. Porém, foi impossível determinar o grau de diferenciação tumoral e realizar o diagnóstico diferencial entre os ND pela imagem, o que reforça a necessidade da biópsia em alguns casos. A imagem foi suficiente para diagnosticar o CHC em 66.3% dos carcinomas bem diferenciados e 91% dos carcinomas moderadamente e pouco diferenciados. O tamanho dos nódulos influenciou o diagnóstico do CHC por exame de imagem (TC, RM, Angiografia digital) em 65.5% ($\leq 10\text{mm}$), 77.2% (11-20mm), e 92.3% (21-30mm). Neste estudo é demonstrado que a efetividade do diagnóstico de CHC por método de imagem melhora com a crescente diferenciação tumoral e com o aumento do diâmetro dos nódulos.

O desfecho dos ND, em fígados com cirrose, também foi avaliado por Seki⁴⁷ cols., que estudaram 33 ND com diâmetros abaixo de 2,0cm, diagnosticados com biópsia através de agulha fina, sob controle do US. Estes nódulos foram seguidos por US até 70 meses, e quando mudavam de tamanho ou características eram submetidos a segunda biópsia. Surpreendentemente, 15 dos 33 nódulos (45,5%) desapareceram, 14 nódulos (42,4 %) permaneceram sem modificações, e somente 4 nódulos (12,1%) evoluíram para CHC.

Tendo em vista a importância do diagnóstico do CHC nos pacientes com cirrose e a escassez de estudos correlacionando achados tomográficos e histopatologia, em nosso meio, apresentamos os seguintes objetivos:

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a sensibilidade da Tomografia Computadorizada Helicoidal no diagnóstico do CHC.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) verificar a associação entre características observadas à Tomografia Computadorizada Helicoidal Trifásica e características histopatológicas do CHC;
- b) verificar a associação entre características histológicas e de imagem do CHC em relação ao tamanho da neoplasia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

Este é um estudo observacional, transversal, comparativo entre dois métodos diagnósticos do CHC: TCHT e exame Anatomopatológico, no qual foram estudados os pacientes com CHC, hospitalizados com este diagnóstico, ou que foram examinados no Centro de Imagem do Hospital Moinhos de Vento, em Porto Alegre, no período compreendido entre Junho de 1995 a Maio de 2006.

A causa da hepatopatia era definida de acordo com os seguintes critérios: ingestão de álcool acima de 80g por dia, por no mínimo 12 anos⁸⁷, caracterizava etiologia alcoólica; presença de HBsAg e/ou anti-VHC; etiologia viral B e C; respectivamente, titulação do fator antinuclear e anticorpo antimúsculo-liso superior a 1:40 sugeria hepatopatia de origem auto-imune; anticorpo anti mitocôndria em nível superior a 1:40 era utilizado no diagnóstico de cirrose biliar primária. Níveis de ferritina (>150 ng/mL na mulher e 250ng/mL no homem) e saturação de transferrina (> 50% na mulher e 62% no homem) elevados, sugeriam hemocromatose⁸⁸. Cobre sérico elevado, ceruplasmina inferior a 20mg/dL, e anéis de Kayser-Fleishner eram considerados para o diagnóstico de doença de Wilson⁸⁹. Valores reduzidos de alfa 1-antitripsina eram considerados para o diagnóstico de deficiência desta enzima⁹⁰. Foi sistematicamente pesquisado o uso de medicamentos considerados hepatotóxicos. Nos casos em que não foi preenchido nenhum dos critérios acima, a hepatopatia foi considerada criptogênica.

A logística adotada para recrutamento dos casos consistiu na coleta dos dados através da pesquisa em prontuários de internação do SAME, no Banco de Dados do Hospital, e no Banco de Dados do Centro de Imagem do HMV. Também foi utilizada a pesquisa nos Bancos de Dados dos Laboratórios de Patologia AnatPat e KCM. Através destas fontes foram detectados 104 pacientes com o diagnóstico de CHC. Destes, 40 (38,46%) pacientes foram considerados elegíveis, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, abaixo mencionados. A perda de 61,53% dos pacientes esteve condicionada aos seguintes aspectos, por ordem de importância: a) impossibilidade do resgate das imagens tomográficas em 36 casos; b) pacientes sem confirmação histológica em 28.

3.1.1 Critérios de inclusão

- a) idade acima de 20 anos;
- b) pacientes com diagnóstico de CHC confirmado por exame anatomopatológico;
- c) TCHT, com protocolo do Centro de Imagem do HMV, conforme será descrito abaixo.

3.1.2 Critérios de exclusão

- a) paciente que não realizou TCHT;
- b) paciente sem confirmação histológica.

3.1.3 Métodos

Os pacientes, incluídos, foram examinados em dois tomógrafos computadorizados, onde os protocolos abaixo descritos foram praticados.

Em aparelho Pró-Speed da G.E. Medycal Systems, Milwaukee, Wisconsin, 28 pacientes (70%) foram examinados, e o seguinte protocolo foi usado:

- a) imagens axiais;
- b) espessura de corte 5,0 mm; reformatações quando necessário;
- c) tensão 120 kV;
- d) miliamperagem 320 mAs;
- e) FOV: 45cm;
- f) fator de passo (pitch): 1,5:1;
- g) incremento: 8 mm;
- h) velocidade de injeção: 2-3mL/s.

O contraste utilizado foi o Plenigraf 250 mL (Darrow Laboratórios S.A. Brasil), à base de Iodo. O cálculo foi de 3,0 mL /kg de peso, sendo utilizado em média 200 a 250mL de contraste, por paciente em concentração de 30% (165mgI/mL). A bomba de Infusão utilizada foi Percu Pump – 1A E-Z-EM e a velocidade de infusão foi de 3,0 mL/s. Foram adquiridas imagens com técnica trifásica (arterial, venosa e tardia). Reformatações com cortes mais finos também foram realizadas, quando necessários.

O aparelho *multislice* Siemens Cardiac Somatom, Siemens Medical Systems Erlangen, foi utilizado em 12 pacientes (30%). Entre 100 a 140mL de contraste iodado (Iopamiron 370mgI/mL Shering do Brasil Ltda.) foram injetados com bomba de infusão, Stellant Duo (Medrad, Pittsburg, Pa), com velocidade de 3,0mL por segundo. As imagens foram adquiridas

na fase arterial 1 com início automático da aquisição, fase arterial 2 e venosa a 70 segundos, e fase tardia geralmente entre 2 e 5 minutos. Todos pacientes foram submetidos a um protocolo trifásico helicoidal, com cortes axiais paralelos ao fígado, nas fases de repouso, arterial, e venosa. Os sinais diagnósticos foram baseados no comportamento dessas lesões, face esse protocolo, numa composição de sinais. Os seguintes parâmetros técnicos foram adotados:

- a) imagens axiais (transversais) originais e reformatações no plano coronal e parasagital;
- b) espessura de corte : 2,0 mm;
- c) intervalo de reconstrução: 1 mm;
- d) tensão: 120kV;
- e) miliamperagem: 200mAs;
- f) FOV: 45cm.

3.1.4 Variáveis analisadas

3.1.4.1 Variáveis da TCH

Cinco variáveis foram analisadas, nos estudos obtidos com TCTH⁹¹.

a) Características diagnósticas do CHC à TCHT;

- aa) **Hipervascularização arterial:** impregnação intensa do contraste, na fase arterial (*Wash in*) (Fig.9 e 10 A), com evanescimento na fase venosa (*Wash out*) (Fig.10 C);

- ab) **Mosaico:** áreas de tumor viáveis, intercalados com áreas de necrose (Fig.11 B e C).

b) Outras características da TCHT, analisadas;

- ba) **Invasão Vascular:** defeitos de enchimento, na fase venosa, de ramos da veia porta ou esplênica (Fig.13);
- bb) **Cápsula tumoral:** anel delgado circundando, parcialmente ou totalmente o tumor (Fig.10 C);
- bc) **Necrose tumoral:** área do tumor, geralmente central, que não sofre opacificação com o contraste injetado e tem atenuação semelhante a água (Fig.11 C).

3.1.4.2 Variáveis da histologia e classificação do carcinoma hepatocelular

Foram analisadas 21 (52,5%) biópsias por agulha, 16 (40%) espécimes provenientes de segmentectomias, e 3 explantes (7,5%). Não houve nenhuma complicação após biópsias por agulha.

Cinco variáveis microscópicas foram avaliadas, baseadas na revisão das secções dos blocos de parafina, corados com hematoxilina e eosina⁹².

Atividade mitótica: foi contada por múltiplos de dez, em campos mais densamente celulares, com poder de ampliação (X 400), (Fig.15).

Necrose tumoral: foi relatada como presente ou ausente.

Invasão vascular: tecido tumoral em veia porta, veias centrais ou veias que passam pela cápsula.

Pleomorfismo do núcleo: foi classificado em médio (1), moderado (2) ou severo (3) (Fig.15)

Arquitetura Tumoral: foram classificados em seu padrão arquitetônico em macrotrabecular (Fig.16), acinar ou sólido.

Na classificação dos CHCs, foi utilizada a classificação de Edmondson e Steiner⁸ (1954)

- a) grau I: bem diferenciado; constituído por células semelhantes ao hepatócito normal, porém menores e com atipia nuclear; presença de arranjo trabecular;
- b) grau II: células maiores, com núcleo anormal e citoplasma eosinofílico; ocasionais estruturas glandulares podem ser observadas;
- c) grau III: células tumorais gigantes, nucléolos múltiplos; perda do arranjo trabecular;
- d) grau IV: células menos diferenciadas com núcleo intensamente hiper cromático, citoplasma escasso e padrão sólido.

Para fins de associação com os achados tomográficos, a classificação acima foi agrupada em dois níveis, a saber, 1 e 2, e 3 e 4.

3.1.5 Processamento e análise estatística

Os dados foram descritos através de suas frequências e distribuição de porcentagens. A análise estatística foi realizada através do teste qui-quadrado. O nível de significância utilizado foi de 5%. Foram, também, calculadas a sensibilidade e especificidade do diagnóstico do CHC e invasão vascular.

3.1.6 Cálculo do tamanho da amostra

Inicialmente calculou-se o tamanho da amostra sem considerar informações de estudos prévios, maximizando-se a variância e considerando 95% de confiança e 15% de erro máximo, e, assim, obtendo-se um total de 43 indivíduos. Tendo em vista a dificuldade de obtenção deste número de casos, devido à baixa incidência da patologia, procurou-se chegar ao valor máximo planejado, conseguindo-se um total de 40 pacientes.

3.1.7 Controle de qualidade

Os resultados finais foram obtidos das folhas de avaliação de cada radiologista independente e do consenso, entre ambos, originados da tomografia. Tais dados em conjunto com os histológicos foram repassados para o software SPSS. Essas variáveis foram revisadas pelo menos 6 vezes, visando reduzir eventuais erros. Na forma de anexo, apresenta-se o banco de dados utilizado.

3.1.8 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Comissão Científica do Hospital Moinhos de Vento em 16 de Junho de 2004, sob a designação Projeto: 2004/010.

Houve Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos pacientes para a injeção endovenosa de contraste. Também foi obtido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para a permissão da utilização de dados clínicos e imagens dos exames dos doentes em trabalho científico.

4 RESULTADOS

Dos 40 pacientes analisados, 32 (80%) eram masculinos e 8 (20%) femininos com a média de idade de 63,05 (39 – 85) anos; mediana de 62 anos e 5 meses. Todos pacientes eram da raça branca, a maioria descendente de Europeus. Todos eram naturais e residentes no Rio Grande do Sul. Quanto à causa da doença hepática subjacente, 30 (75%) pacientes tinham hepatite viral; 26 (65%) hepatite pelo VHC; 4 (10%) pelo VHB; e 1 (2,5 %) pelo VHB e VHC. Nos restantes, a causa de hepatopatia foi alcoólica, em 2 (5%) pacientes, e hemocromatose em 1 (2,5%). Seis (15%) dos 40 pacientes não tinham doença hepática subjacente (Tabela 2).

Um total de 60 nódulos foi identificado na TCHT nos 40 pacientes elegíveis. Como já mencionado em material e métodos, somente o nódulo maior foi analisado. O período decorrido entre a TCHT e a comprovação histológica variou de 1 a 75 dias, média de 15,33 dias.

Tabela 2 - Características clínico-patológicas dos 40 pacientes avaliados

| Gênero | n | Porcentual |
|------------------------------------|----------|-------------------|
| Masculino | 32 | 80% |
| Feminino | 8 | 20% |
| Com doença hepática de base | | |
| Hepatite C | 26 | 65,00% |
| Hepatite B | 4 | 10,00% |
| Hepatites B e C | 1 | 2,5% |
| Hepatopatia por álcool | 2 | 5,0% |
| Hemocromatose | 1 | 2,5 % |
| Sem doença hepática de base | 6 | 15,00 % |
| Número de nódulos p/pac. | | |
| 1 | 29 | 72,5 % |
| 2 | 5 | 12,5 % |
| 3 | 5 | 12,5 % |
| 6 | 1 | 2,5 % |
| Dimensões do maior nódulo | | |
| 1,0 cm -2,0cm | 4 | 10% |
| 2,1 cm- 5,5 cm | 20 | 50% |
| 5,6 cm-10,5cm | 12 | 30% |
| > 10,5 cm | 4 | 10% |

Nódulo único foi encontrado na maioria dos casos, 29 (72,5%) dos 40 pacientes. Os demais apresentaram dois ou três nódulos, conforme a tabela acima. Apenas um caso apresentou mais de três nódulos, sendo que neste caso o nódulo dominante media 6 cm e os satélites ao redor de 1,5 cm.

Ao exame de imagem, foi diagnosticada necrose tumoral em 19 pacientes (47,5%), a qual predominou nos tumores maiores. Em 13 pacientes (32,5%) foi sugerida invasão vascular; e cápsula tumoral foi identificada em 18 pacientes (45%) (Fig.12).

O diagnóstico tomográfico de CHC foi realizado em 32 pacientes (82%). Destes, em 25 casos (62,5%) houve impregnação arterial intensa, seguida de evanescimento do contraste na lesão (Fig.9 e Fig.10). Em 7 casos (17,5%), foi evidenciado impregnação com padrão mosaico sendo que todas estas lesões mediam acima de 5,0 cm (Fig.11). A sensibilidade da TCHT, para o diagnóstico de CHC, foi de 78%, com IC 95% (61,4 - 90,7). Os demais casos não permitiam critérios diagnósticos seguros.

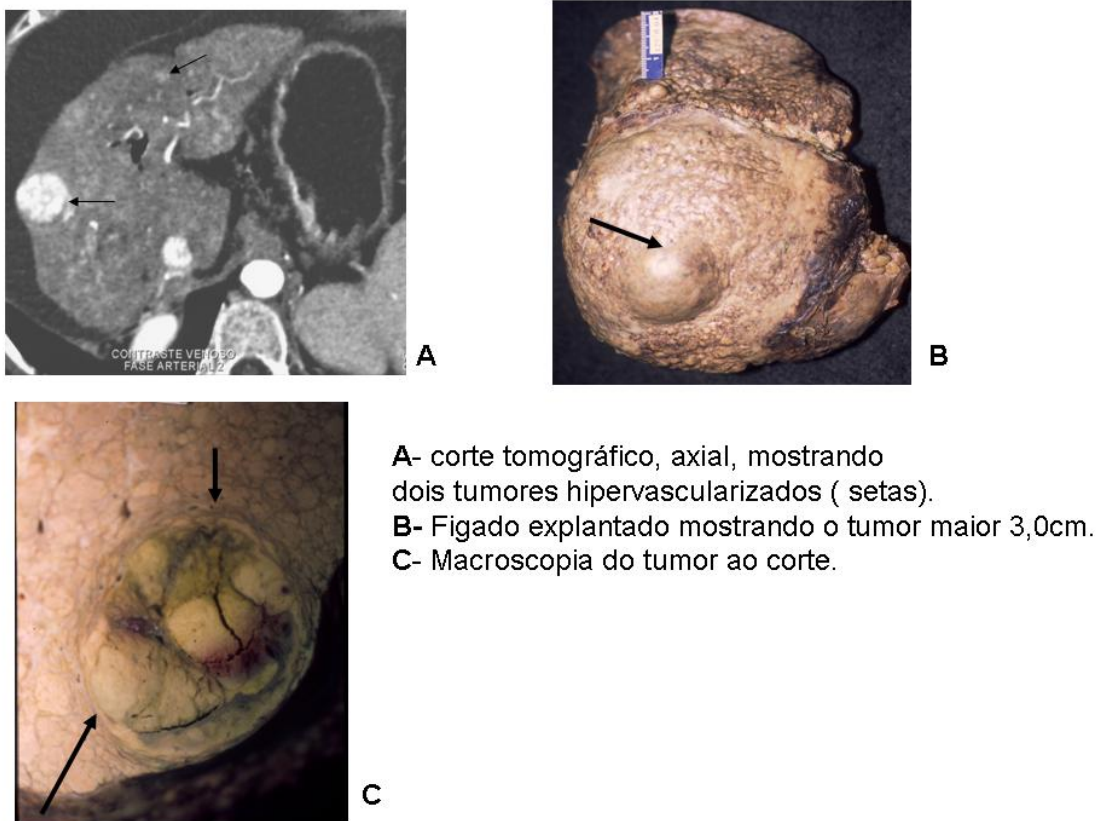


Figura 9 – Hiperarterialização do CHC e correlação da TCHT com macroscopia de fígado explantado.

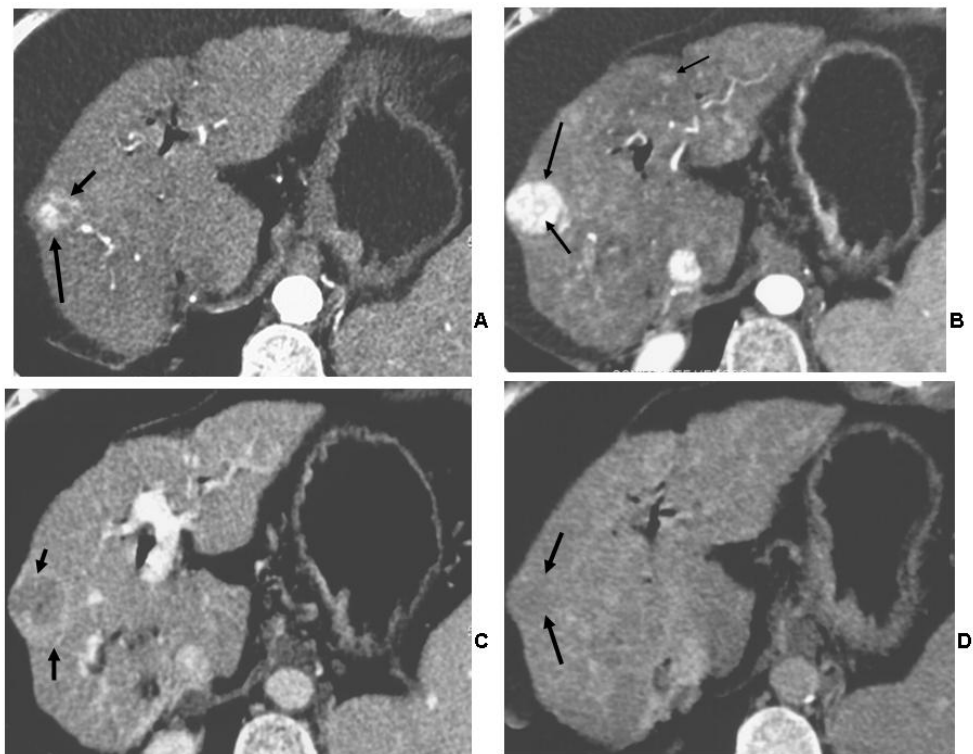


Figura 10 - Padrão de hipervascularização arterial no diagnóstico do CHC

Imagem **A**. representa a fase arterial **B**. é a fase arterial 2 **C**. fase venosa e **D**. fase tardia.



Figura 11 - Exemplo de padrão em mosaico

Exemplo de lesão em padrão mosaico. Cortes axiais com imagens obtidas em níveis semelhantes nas três fases. **A** fase pré contraste onde a seta assinala grande lesão hipodensa. **B e C** representam as fases arterial e venosa com impregnação de múltiplas áreas com diferentes graus de atenuação onde as áreas hipodensas representam necrose e as septações internas constituem tumor viável (vide setas).

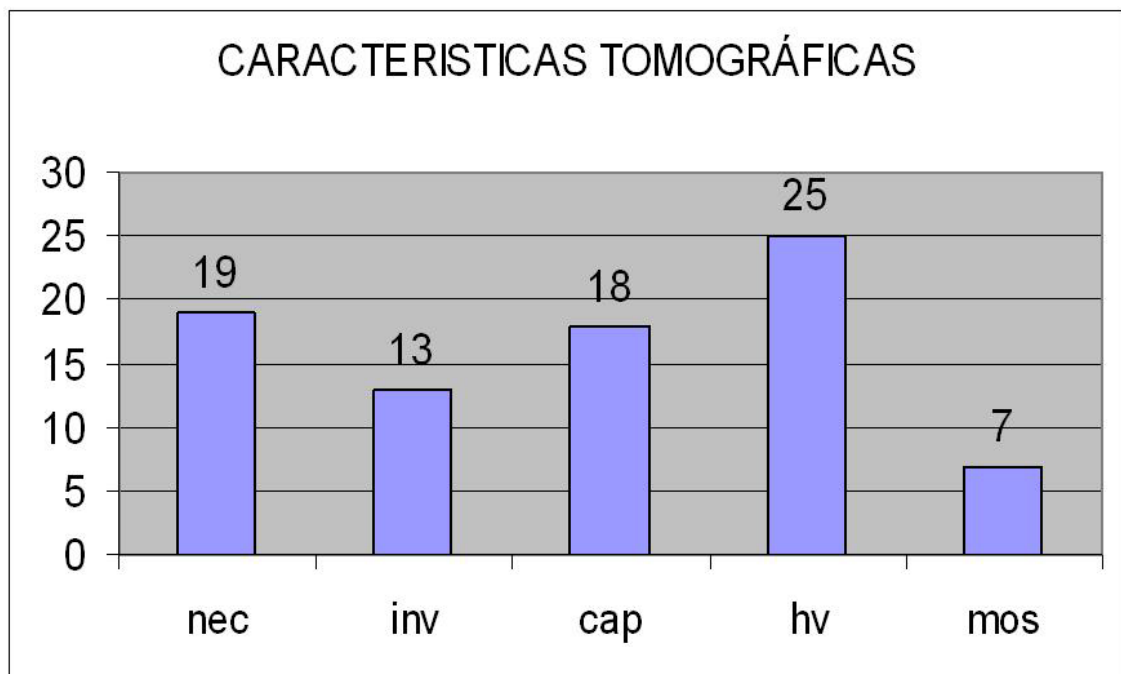


Figura 12 - Gráfico das variáveis tomográficas analisadas

Abreviações: **nec** Necrose **inv** Invasão Vascular **cap** Cápsula
hv Hipervascularização **mos** Mosaico

4.1 FREQUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM RELAÇÃO À DOENÇA HEPÁTICA

As características dos tumores, em relação à doença hepática subjacente, estão detalhadas na tabela abaixo (Tabela 3). O pequeno número de pacientes sem cirrose não permite uma avaliação da análise de significância adequada desse subgrupo quanto às suas diferenças em relação aos pacientes com cirrose. Porém, observa-se que o diagnóstico de nódulos com hipervascularização foi semelhante nos pacientes com cirrose em relação aos não cirróticos. Por outro lado, houve predomínio do padrão mosaico de impregnação nos pacientes com cirrose. Necrose tumoral foi discretamente mais prevalente nos pacientes com doença hepática subjacente. Cápsula tumoral foi semelhante nos dois grupos; e invasão vascular discretamente maior no grupo sem doença hepática subjacente.

Tabela 3 - Frequência das características dos tumores em relação à doença hepática subjacente

| Características do tumor à TCHT | Doença hepática subjacente n=34 | Sem doença hepática subjacente n=6 |
|--|--|---|
| Contraste na fase arterial | 21 (61,76%) | 4 (66,67%) |
| Padrão mosaico | 6 (17,65%) | 1 (2,5%) |
| Necrose tumoral | 17 (50%) | 2 (33,33%) |
| Cápsula do tumor | 15(44.12%) | 3 (50%) |
| Invasão vascular | 10 (29.41%) | 3 (50%) |

n=40 pacientes

4.2 FREQUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS DA TC EM RELAÇÃO AO TAMANHO DAS LESÕES

Ao avaliarmos as características tumorais, podemos observar que 22 pacientes tinham lesões menor ou igual a 5cm, e 18 pacientes lesões acima de 5cm à tomografia. Na tabela 4 observa-se que o maior grau de hipervascularização com o contraste que predominou nas lesões igual ou menor 5cm (42,5%). Já o padrão em mosaico ocorreu somente nas lesões acima de 5cm (100%). Necrose tumoral (19/40) e invasão vascular (13/40) predominaram também nas lesões acima de 5cm. Cápsula tumoral foi semelhante nos dois grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequências das características da TCHT em relação ao tamanho das lesões

| Caracteres do tumor à TCHT | ≤ 5 cm n=22 | > 5 cm n=18 | P valor |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------|
| Hipervascularização | 17 (42,5%) | 8 (20,0%) | 0,05 |
| Padrão mosaico | 0 (0,0%) | 7 (17,5%) | n.a. |
| Necrose tumoral | 7 (17,5%) | 12 (30,0%) | 0,055 |
| Cápsula do tumor | 10 (25,0%) | 8 (20,0%) | 0,751 |
| Invasão vascular | 4 (10,0%) | 9 (22,5%) | 0,046 |

N=40 pacientes

4.3 CARACTERES DA TOMOGRAFIA E TAMANHO DAS LESÕES QUANTO A CLASSIFICAÇÃO DE EDMONDSON-STEINER

Em 23 de 40 nódulos (57,5%) a neoplasia foi bem, ou moderadamente, diferenciada (grau 1 e 2), achado que predominou nas lesões abaixo de 5cm (60,86%) (Tabela 8). Quanto

às características tomográficas da neoplasia, não houve diferença com relação à Classificação de Edmondson-Steiner, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Frequência das características da TCHT em relação à classificação de Edmondson-Steiner

| Características do tumor à TCHT | Edmondson 1/2 n=23 | Edmondson 3/4 n=17 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Hipervascularização | 14(60,86%) | 11(64,70%) |
| Padrão mosaico | 4 (17,39) | 3(17,64%) |
| Necrose tumoral | 12(52,17%) | 7(41,17%) |
| Cápsula do tumor | 8(34,78%) | 10(58,82%) |
| Invasão vascular | 8(34,78%) | 5(29,41%) |

4.4 DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS TOMOGRÁFICOS E HISTOLÓGICOS EM RELAÇÃO À INVASÃO VASCULAR

A invasão vascular foi sugerida, pela TCHT em 13 (32,5%) dos pacientes (Fig.13). Por outro lado, invasão vascular microscópica foi constatada à histologia em apenas 3 (7,5%) casos. Quando correlacionados com a invasão descrita pelo exame histológico, há uma desproporção entre os achados histológicos e tomográficos, como pode ser visto na tabela 6.

Tabela 6 - Frequência de dados histológicos e tomográficos em relação a invasão vascular

| Tomografia | Histologia | |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| | Com Invasão n=3 | Sem Invasão n=37 |
| Com Invasão n= 13 | 2 (5%) | 11(27,5%) |
| Sem Invasão n= 27 | 1 (2,5%) | 26 (65%) |

P=0,24

A acurácia da tomografia computadorizada para diagnosticar invasão vascular foi: sensibilidade 66%, especificidade 70%, valor preditivo positivo 15%, e valor preditivo negativo 96%.

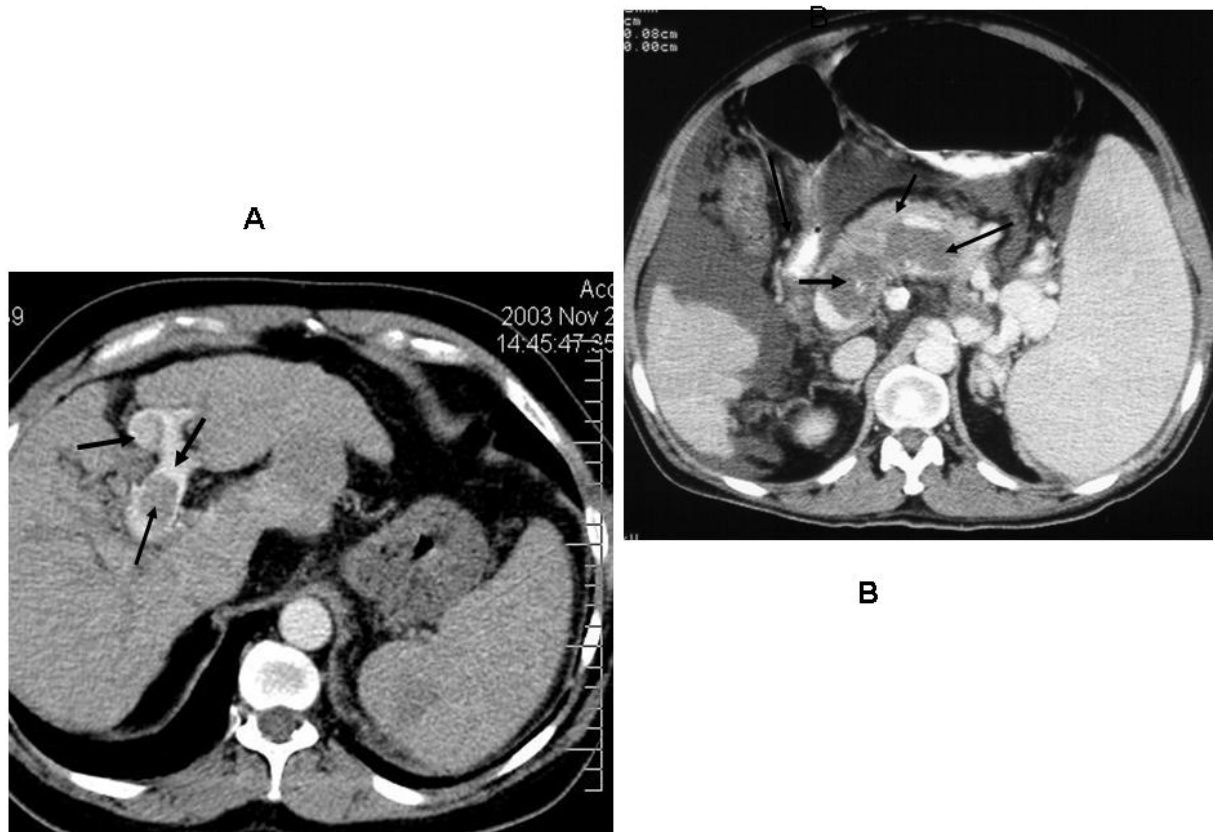


Figura 13 - Exemplos de invasão vascular pela TCHT

As setas nas figuras A e B mostram a veia hepática esquerda e a veia esplênica repleta de trombos que representam invasão vascular.

4.5 FREQUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM RELAÇÃO A NECROSE TUMORAL

Necrose tumoral em nossa série foi diagnosticada em 19/40 (47,5%) pacientes à TC. Na histologia esse diagnóstico foi de 14/40 (35 %) pacientes, $P = 0,37$ (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência das características dos tumores em relação à necrose

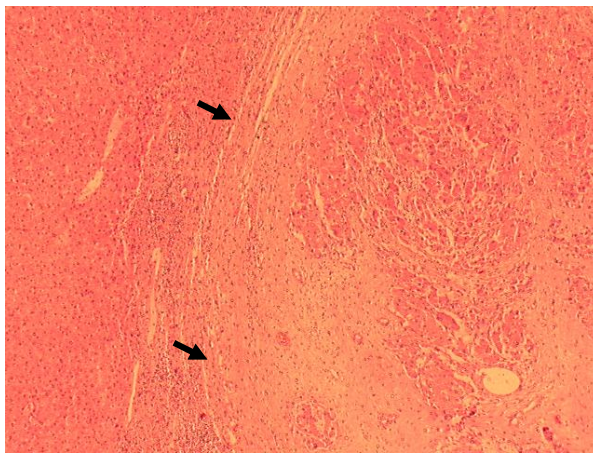
| Caracteres do CT | Características da Histologia | |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | Com Necrose tumoral n=14 | Sem Necrose tumoral n=26 |
| Com necrose n=19 | 8 (20,0%) | 11 (27,5 %) |
| Sem necrose n=21 | 6 (15 %) | 15 (37,5%) |

4.6 VARIÁVEIS HISTOLÓGICAS

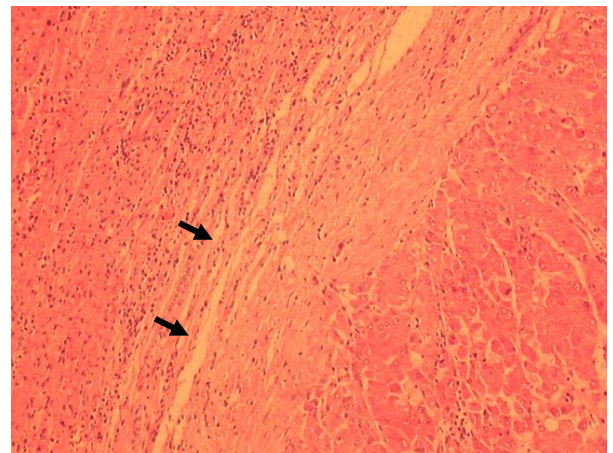
Como se observa na Tabela 8, a classificação grau 1 e 2 de Edmondson-Steiner predominou nas lesões abaixo de 5 cm. Quanto à classificação 3 e 4, a distribuição foi semelhante nos dois grupos. Em relação ao grau nuclear, houve predomínio do grau 2 (26 pacientes), principalmente nas lesões abaixo de 5 cm. Invasão vascular ocorreu em apenas 3 pacientes. Necrose tumoral ocorreu em 6 pacientes nas lesões abaixo de 5cm, e em 8 nas lesões acima de 5 cm. Em 32 casos foi observada menos de 10 mitoses por campo, 62,5% nas lesões abaixo de 5 cm e 37,5% nas lesões acima de 5 cm. Mais de 10 mitoses por campo foram observadas em 2 pacientes com tumores menores de 5 cm, e em 6 lesões maiores que 5cm. Quanto à arquitetura tumoral, 32 (80%) pacientes tinham padrão trabecular, 6 (15%) padrão sólido, e 2 (5%) pacientes padrão acinar.

Tabela 8 - Relação das variáveis histológicas pesquisadas

| Variáveis histológicas | Diâmetro | | P valor |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| | < 5cm n=22 | > 5cm n=18 | |
| Edmondson | n | n | |
| 1/2 n=23 | 14 (60,86%) | 9 (39,13%) | 0,52 |
| 3/4 n=17 | 8 (47%) | 9 (52,9%) | |
| Grau Nuclear | | | |
| 1 n= 2 | 1 (50%) | 1 (50%) | 0,31 |
| 2 n= 26 | 16 (61,5%) | 10 (38,46%) | |
| 3 n= 12 | 5 (41,6%) | 7 (58,3%) | |
| Com Inv.Vascular | | | |
| Sim n=3 | 1 (33,3%) | 2 (66,6%) | |
| Não n=37 | 21 (56,75%) | 16 (43,24%) | |
| Necrose Tumoral | | | |
| Sim n= 14 | 6 (42,85%) | 8 (57,14%) | 0,18 |
| Não n= 26 | 16 (61,53%) | 10 (38,46%) | |
| Mitoses | | | |
| < 10 n=32 | 20 (62,5 %) | 12 (37,5%) | 0,11 |
| > 10 n= 8 | 2 (25%) | 6 (75 %) | |

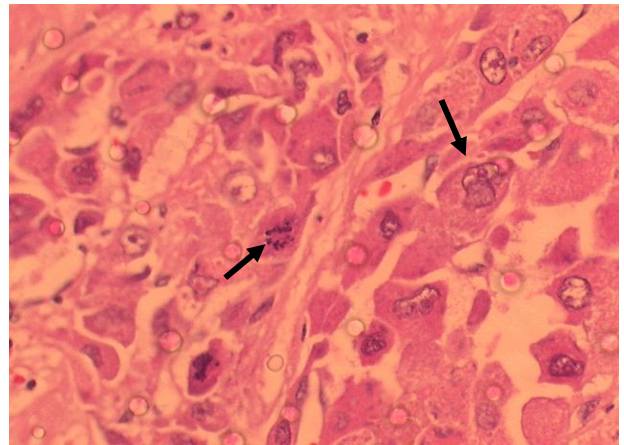
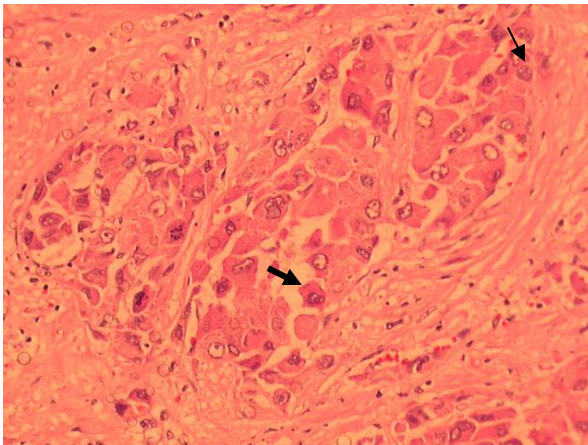


A- HE 40X CHC encapsulado.



B- HE 100X Maior evidência da cápsula

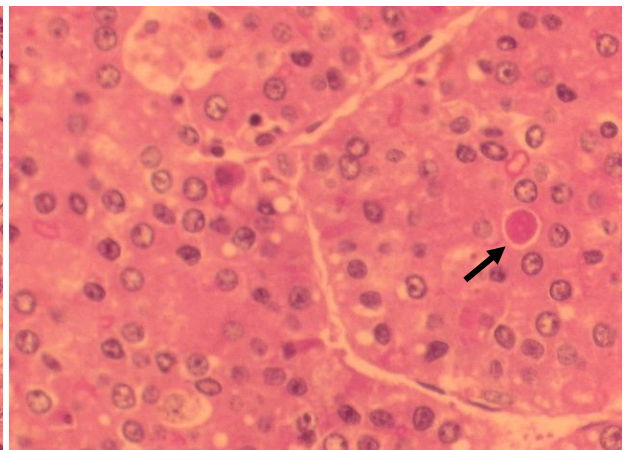
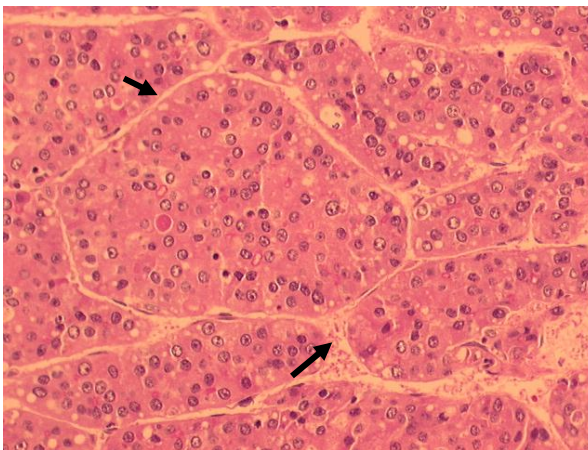
Figura 14 – Fotomicrografia de cápsula tumoral em diferentes aumentos.



A-HE 200x, CHC, grau nuclear 3, com mitoses

B-HE 400x,CHC, grau nuclear 3, com mitoses

Figura 15 – Fotomicrografia de CHC em diferentes aumentos, caracterizando graduação nuclear e mitoses



A- HE 200X CHC com padrão trabecular e com Corpo apoptótico

B- HE 400X padrão trabecular e grau nuclear 2

Figura 16 – Fotomicrografia de CHC em diferentes aumentos evidenciando padrão macrotrabecular e corpo apoptótico.

5 DISCUSSÃO

A cirrose hepática é uma doença propícia para o desenvolvimento do CHC. Ao considerarmos que cerca de 80% dos CHCs ocorrem em fígados com cirrose, qualquer nódulo, evidenciado por exame de imagem, nestes pacientes, pode representar carcinoma. A prevalência de CHC em pacientes submetidos a transplante hepático varia entre 8% e 10,6% especialmente na vigência de cirrose^{42,93}. É possível que a prevalência desta neoplasia em pacientes com hepatopatia crônica seja subestimada, principalmente, devido à limitação dos métodos de imagem na detecção de nódulos pequenos^{57,93}.

O CHC é mais freqüente em homens, com relação às mulheres. Na maioria da população mundial essas taxas variam entre 2:1 a 4:1, portanto, os resultados encontrados, no presente estudo, estão em acordo com a literatura.

A maior incidência de Hepatite C, como etiologia subjacente, também está de acordo com a tendência Nacional, pelo menos no sul do Brasil^{40,42}. Atualmente, em todo mundo, devido ao controle da contaminação pelo vírus B, com campanhas de vacinação em massa, o vírus C passou a ser o agente etiológico mais prevalente. Os demais agentes etiológicos são pouco representativos, no atual estudo, o que é esperado considerando-se o tamanho da nossa amostra.

Na ausência de cirrose o tumor é geralmente diagnosticado em estádios avançados. Portanto, o diagnóstico de um CHC pequeno, em pacientes sem cirrose, é raro⁹⁴. Na presente série, a prevalência de CHC em pacientes sem cirrose foi de 6/40 (15%) e o tamanho médio dos tumores, foi de 11,12cm (5,7 – 22,5cm). A explicação para estas grandes lesões, que contrastam com o tamanho médio das lesões em pacientes com cirrose, está relacionada ao fato de que os pacientes, sem hepatopatia, não se submetem a exames de imagem e

laboratoriais periodicamente, como os pacientes com cirrose. Nestes casos, geralmente o diagnóstico é feito por US e se constitui em achado incidental.

Foi sugerido⁹⁵ que a patogênese do CHC em pacientes com cirrose, pode diferir dos pacientes sem cirrose. Smalley⁹⁶ e cols. analisando os nódulos nos pacientes sem hepatopatia crônica relatam baixo grau histológico, mínima necrose, ausência de hemoperitônio e de hepatomegalia, e ausência de invasão de órgãos adjacentes, todos indicativos de bom prognóstico, embora o tamanho da neoplasia influencia a sobrevida, a qual, neste estudo, foi estimada em 25% em 5 anos, mesmo após ressecção cirúrgica.

Nos pacientes com cirrose, o tamanho do tumor, também é considerado como variável importante, tanto para o planejamento terapêutico como para o prognóstico. Por outro lado, o transplante hepático em pacientes com CHC único, abaixo de 5,0cm de diâmetro, ou até 3 nódulos, abaixo de 3,0cm, resulta em sobrevida de 85% em 4 anos⁹⁷. Os pacientes que não são candidatos cirúrgicos, com lesões pequenas, podem se beneficiar de alcoolização⁹⁸ ou de ablação com agulhas de radiofrequência⁹⁹.

No presente estudo, apenas 4 pacientes (10%) tinham lesões que mediam abaixo 2 cm; A explicação é que alguns destes pacientes, mesmo os com hepatopatia crônica, não realizavam rastreamento adequado.

Nesse estudo, não houve diferença entre as características do CHC com relação à doença hepática subjacente, embora deva-se ressaltar o tamanho da amostra avaliada.

Conforme já assinalado anteriormente, não existe consenso sobre qual o melhor método de imagem, para o diagnóstico do CHC nos pacientes com hepatopatia crônica. A tecnologia da TC nos últimos anos, melhorou, sem dúvida, o desempenho na detecção de CHC, e também a possibilidade do estadiamento¹⁹. Entretanto, um artigo recente de revisão, de diferentes autores, mostra sensibilidade de 50% a 68% para o diagnóstico de CHC por TC¹⁰⁰. Contudo, mais recentemente, Noguchi¹⁰¹ e cols., relatam sensibilidade de 98% para

lesões maiores que 2,0cm e sensibilidade de 50 % nas lesões menores que 2,0cm, sendo que a sensibilidade global foi de 66%. Em outra série Lim⁵⁷ e cols. demonstram sensibilidade global da TCH no diagnóstico do CHC de 71%. Nesse estudo, a sensibilidade, da mesma forma, foi 82% nas lesões maiores que 2,0cm, e 60%, naquelas menores que 2,0cm.

A TCHT, método diagnóstico utilizado no presente estudo permite examinar o fígado em curto tempo, possibilitando a caracterização de maior número de tumores, por sua hipervascularização, demonstradas durante a fase arterial^{19,102}, conforme já descrito previamente. Os nódulos com hipervascularização na fase arterial (*wash in*) foram diagnosticados em 62,5% (25/40) dos pacientes. Nestes casos, todas as lesões mostravam evanescimento na fase venosa e hipodensidade na fase tardia (Fig.10). Além disso, no presente estudo a hipervascularização foi mais comum nas lesões abaixo de 5cm, aspecto em concordância com a literatura¹⁹. Entre os 25 tumores com hipervascularização, demonstrada à TCHT, doze foram examinados com aparelho MSTC Siemens Cardiac Somatom, o qual possui vantagens em relação à velocidade de aquisição das imagens, permitindo avaliação das duas fases arteriais 1 e 2 (Fig.10 A e B) e assim, maior sensibilidade diagnóstica. A importância de duas aquisições tomográficas, na fase arterial está relacionada à variabilidade do tamanho do tumor e a sua vascularidade. Além disso, a cirrose altera intensamente a hemodinâmica hepática e, portanto, o tempo ideal e a velocidade da injeção do contraste devem ser considerados. Outro fato que explica o predomínio de lesões hipervasculares na presente amostra é que nossos protocolos sempre foram rígidos, desde que surgiu o primeiro aparelho helicoidal em nosso hospital em 1995. Logo foi adotada bomba de infusão que permite velocidades de injeção programada entre 2,5 e 5 mL por segundo e também a técnica trifásica, aspectos esses ressaltados em vários trabalhos^{100,101}. Essas medidas otimizam a obtenção das imagens, principalmente na fase arterial precoce, visando melhor caracterização da lesão^{103,104,105}.

No estudo realizado por Lee¹⁰³ e cols. foi encontrado hipervascularização em 17 pacientes de um total de 26 (65,38%). Neste estudo as lesões variaram entre 1,2 e 12 cm. Murakami¹⁰⁶ e cols. detectaram 42 CHC hipervasculares, em um total de 96 tumores detectados em 51 pacientes, demonstrando sensibilidade de 86% e valor preditivo positivo de 92%. Deve ser ressaltado que neste estudo foi utilizado o aparelho de TCMC, o qual aumenta o potencial diagnóstico da TC, já que metade dos nódulos media menos de 2,0 cm. Na presente análise houve correlação estatística significativa entre a hipervascularização (considerado como alteração muito específica para o diagnóstico de CHC) e o tamanho do tumor ($p < 0,05$).

Padrão em mosaico tem sido descrito no US, TC e RM e considerado como característica muito específica para o diagnóstico de CHC^{55,103} sendo demonstrado em 40 e 60% dos casos^{91,107}. No presente estudo foi predominante nas lesões maiores que 5,0cm, o que está em acordo com a literatura. A frequência de lesões, com padrão em mosaico, no trabalho de Stevens⁹¹ foi de 46%, em tumores maiores que 5,0cm e de 60% em tumores maiores que 10,0cm sendo, também, observado correlação entre tamanho do tumor e presença desta característica tumoral. No estudo de Honda¹⁰⁷ e cols. 44% das lesões apresentaram padrão mosaico, sem correlação com o tamanho das lesões. No estudo de Karahan⁶², o qual analisou somente lesões acima de 5,0 cm, o padrão mosaico ocorreu em 40% dos casos, em pacientes avaliados com RM. No estudo atual, o padrão em mosaico foi demonstrado em 17,5%, sendo que 15% ocorreu em pacientes com cirrose, e somente 2,5% em paciente sem cirrose. O número pequeno de pacientes sem cirrose, talvez justifique esse achado. As diferenças nos estudos estão relacionadas, provavelmente, pelo menos em parte, ao diâmetro das lesões nas amostras. O diâmetro médio das lesões, no trabalho de Stevens⁹¹ foi de 7,0 cm e no de Karahan⁶² 12 cm. No nosso estudo foi de 5,9 cm.

A análise dos dados atuais, em concordância com a literatura^{64,106}, permite observar que o diagnóstico tomográfico do CHC pequeno depende de aquisições rápidas, e da presença

das fases arterial 1 e 2. Murakami¹⁰⁶ e cols., demonstram que a sensibilidade da TCH foi de 58%, quando somente a fase arterial 1 foi avaliada e de 78% quando adicionada a fase arterial 2. A sensibilidade quando utilizada ambas fases arteriais foi de 86%. Ressalte-se que, neste estudo, 49% dos tumores mediam menos de 2cm de diâmetro. Em nosso meio, Maciel⁴² e cols. demonstraram que a sensibilidade da TCH no diagnóstico de CHC foi de 70,3%.

A sensibilidade diagnóstica da TCHT, no estudo atual, foi de 78% com IC 95% (61,4 - 90,7), quando foram considerados os critérios de hipervascularização arterial e mosaico, juntos. Por outro lado, a sensibilidade foi de 58,6% com IC 95% (43,5-73,6), quando foi avaliado somente o critério da hipervascularização. Quando foi analisado somente o critério mosaico, a sensibilidade caiu para 19,6% IC 95% (7,4 -31,6).

Kobayashi⁴⁵ e cols. examinaram 154 pacientes consecutivos, com nódulos hepáticos pequenos, sem diagnóstico, e os seguiram durante a média de 2,8 anos, concluindo que nódulos displásicos de alto grau são lesões pré-cancerosas e que a redução do fluxo portal na TC é importante preditor para desenvolvimento de CHC.

O trabalho de Kim¹⁰⁸ e cols. os quais avaliaram 137 pacientes com suspeita de CHC que iriam a ressecção hepática e que realizaram no pré-operatório, arteriografia hepática e portografia arterial associada à TCH. Neste estudo foram demonstrados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 97,9%, 90,4%, 93,6% e 97,9%, respectivamente, para o diagnóstico de CHC.

Burrel¹⁰⁹ e cols., comparando a RM com a TCH para a detecção de CHC, antes do transplante, tendo o fígado explantado, como padrão áureo, demonstraram 127 nódulos, dos quais 76 corresponderam a CHC, 13 a NDAG, 31 a NR e 7 a hemangiomas. O diâmetro médio geral dos nódulos foi de 18 ± 14 mm (2-75 mm). Neste estudo, a sensibilidade da RM para a identificação de nódulos diminuiu com o tamanho (> 20 mm: 100% ; 10 -20 mm: 84%; <10 mm: 32%) e foi superior a TCH para nódulos entre 10-20 mm (84% vs. 47%, $P = 0.016$).

Além disso, foi observado que nódulos hipervasculares não específicos, acima de 5 mm vistos na RM correspondiam a CHC em 2/3 dos casos. A conclusão foi de que a RM tem acurácia diagnóstica maior do que a TCH em nódulos entre 10 a 20 mm.

Com relação à TCMC, Lee¹⁰³ e cols. relatam sensibilidades diagnóstica entre 78% e 86% pela avaliação de dois observadores em 51 pacientes, em que foram avaliados nódulos com tamanho médio de 7,5 cm.

Estudos mais recentes, com tecnologia mais avançada, têm mostrado melhores resultados da TCHT. Noguchi¹⁰¹ e cols. relatam sensibilidade de 98% nas lesões acima de 2,0cm, contudo, em lesões menores a sensibilidade foi de 66%.

Quanto às características da neoplasia, a cápsula tumoral pode ser definida como um anel delgado que circunda todo o tumor, ou apenas parcialmente à TCH, (Fig.10 C) sendo geralmente evidenciada na fase pós-contraste⁹¹. A frequência de cápsula tem sido descrita em até 67% nos países da Ásia e 12 a 15% nos Estados Unidos⁹¹. A presença da cápsula tumoral à TC reforça o diagnóstico diferencial de CHC.

No presente estudo a cápsula tumoral foi identificada em 45% dos pacientes, não havendo diferença significativa com relação ao tamanho da neoplasia (quando considerado o ponto de corte 5 cm). A cápsula tem sido descrita como caracterizando um subtipo de CHC com um crescimento expansivo, bem demarcado. Stevens⁹¹ e cols. encontraram cápsula em 53% dos tumores avaliados independentemente de suas dimensões, de acordo com o atual estudo. A cápsula tumoral foi diagnosticada em 57% das neoplasias no estudo de Karahan⁶² e cols., em nódulos maiores de 5,0 cm, e no estudo de Honda¹⁰⁷ e cols. (57%), embora este último, tenha incluído tumores menores de 3,0 cm.

Necrose tumoral é responsável pelo padrão heterogêneo do CHC na TC (Fig.11 B e C). Stevens⁹¹ e cols. demonstraram 17% de necrose na série de pacientes avaliados. Karahan⁶² e cols. observaram áreas de necrose em 47,5% dos tumores. No presente trabalho, necrose foi

evidente à TC, em aproximadamente 48%. A necrose, isoladamente, não representa valor diagnóstico de CHC, sendo mais freqüente nas lesões grandes, geralmente maiores que 5,0cm. No atual estudo, foi demonstrada correlação com significância estatística, entre necrose e o tamanho da lesão ($P < 0,05$), em concordância com a literatura. A necrose foi menos freqüente na histologia em relação ao exame de imagem. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de que a maioria dos espécimes histológicos (52,5%) foi proveniente de material de biópsia por agulha, o que limita o diagnóstico dessa característica.

Invasão vascular com trombose da veia porta é freqüentemente observada no CHC^{8,110}. Nos tumores de origem epitelial, a invasão do estroma é consequência de um processo complexo da evolução que inclui perda da adesão intercelular, separação da membrana basal, digestão da matriz extracelular, e migração. Invasão do estroma significa invasão da parede das estruturas vasculares, ruptura do endotélio, e penetração no lúmen vascular com acesso ao sangue e ao fluxo linfático. Após a ruptura, uma proporção de células do tumor circulantes pode sobreviver na circulação, aderir e, ou, se modelar ao vaso em lugar distante, ou, ainda, se deslocar e originar metástases à distância¹¹⁰.

Pacientes com CHC e invasão vascular são considerados como doentes em estágios intermediário-avançado possuindo taxas de sobrevida média de 54%, 40% e 28% em 1, 2, e 3 anos, respectivamente¹¹¹. No presente estudo foram detectados 32,5% de invasão vascular à TC, havendo correlação entre o tamanho da lesão e a presença invasão vascular ($P < 0,05$). Além disso, houve predomínio desta característica nas lesões acima de 5,0cm, como esperado. Stevens⁹¹ e cols. encontraram 33% de invasão vascular no material estudado, o que vai ao encontro dos dados aqui apresentados. Karahan⁶² e cols. observaram invasão vascular em 47% da sua amostra, o que pode ser explicada pelo fato de todas as lesões medirem mais de 5,0 cm.

Embora, no presente estudo, tenha sido demonstrada, especificidade de 70% da TCHT, para invasão vascular, quando comparado com o padrão-áureo histologia, devemos considerar o número reduzido de invasão vascular na avaliação anátomo-patológico. Como já descrito em relação à necrose, os espécimens no presente estudo eram, em sua maioria, provenientes da biópsia hepática por agulha.

A utilização da biópsia hepática, para o diagnóstico do CHC, tem sido, atualmente, reservada para lesões abaixo de 2,0cm⁴⁸, pois, a probabilidade de diagnóstico, em lesões acima desta medida, é maior com os métodos de imagem^{48,109}.

Yu⁵³ e cols., em estudo prospectivo realizaram biópsia em 64 pacientes consecutivos, com 74 nódulos que mediam 1,0 cm ou menos, em achados ao US. Neste estudo, a sensibilidade da biópsia foi de 98%, a especificidade de 100%, o valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 97%, e a acurácia de 99%. Ressalve-se que, neste estudo não ocorreram complicações decorrentes do procedimento.

Complicações da biópsia como sangramento e disseminação de células neoplásicas no trajeto da agulha são raros. Em série de 137 pacientes que foram submetidos à ressecção hepática ou a transplante, por suspeita de CHC, 122 pacientes (89%) foram biopsiados. Disseminação de células neoplásicas ocorreu em apenas 2 pacientes (1,6%), e nenhuma recorrência foi observada após a excisão local¹¹².

Horigome⁸⁶ e cols. realizaram 222 biópsias com agulhas finas (calibre 21), em lesões abaixo de 3,0cm. Em somente um caso ocorreu implantação de células neoplásicas na pele.

Por outro lado, em pacientes com cirrose compensada e nódulo pequeno, a taxa de risco de 1,6% de implante de células tumorais, no trajeto da agulha, pode ser comparado favoravelmente com a taxa de 10% de mortalidade no primeiro ano, associada a transplante desnecessário¹¹².

Da mesma forma, o diagnóstico falso-positivo pode representar descompensação hepática para os pacientes com cirrose compensada Child A, sem hipertensão portal, candidatos à ressecção cirúrgica.

Yu¹¹³ e cols., analisaram, prospectivamente, 32 pacientes com suspeita de CHC, através de biópsia guiada pelo US e de amostra do sangue periférico, antes da biópsia e 5 minutos após o procedimento, visando a análise quantitativa do DNA do tumor circulante. Neste estudo não houve evidência de que a biópsia percutânea hepática resulte em disseminação hematogênica do CHC.

Outro método diagnóstico de relevância é a biópsia aspirativa com agulha fina¹¹⁴. Rasmussen & Henriksen demonstraram que o diagnóstico citológico por aspiração com agulha fina, no fígado, é comparável ao diagnóstico histológico do espécimen cirúrgico. Além disso, é considerada, geralmente, sem riscos. A biópsia aspirativa com agulha fina tem vantagem de ser um procedimento menos invasivo e custo efetivo, especialmente em países pobres, onde um esfregaço celular é barato, conveniente e fácil de preparar, desde que se tenha patologista experiente¹¹⁵.

Longchamp¹¹⁶ e cols., compararam o diagnóstico citológico e histológico de 50 CHCs bem diferenciados e de 50 NR. Foi demonstrado sensibilidade de 75%, e especificidade de 100% para o exame citológico, o qual foi superior à histologia, (sensibilidade de 68%). Por outro lado, a sensibilidade diagnóstica da citologia foi inferior em nódulos pequenos e naqueles localizados em áreas de difícil acesso ao US.

Em geral, o grau de diferenciação neoplásica no CHC, é inversamente proporcional ao seu tamanho, ou seja, quanto maior o nódulo, menos diferenciado. Na atual amostra houve predomínio da classificação de Edmondson-Steiner grau 2 (moderadamente diferenciado), independentemente do tamanho tumoral. Ressalte-se que no atual estudo o grau 1 foi agrupado ao grau 2, em virtude de haver somente um paciente com neoplasia bem

diferenciada. As demais características da TCHT (necrose, invasão vascular, presença de cápsula) também não foram correlacionadas com a graduação histológica. No estudo de Stevens⁹¹ e cols. os tumores avaliados foram classificados como grau 2 a 4 de Edmondson-Steiner, sendo que 75% destes eram maiores de 5,0 cm em diâmetro. Também devemos ressaltar que na presente série não foram diagnosticados tumores com calcificações ou cicatrizes, características que a literatura tem referido esporadicamente⁹¹.

Na literatura, as variáveis histológicas correlacionadas com o tamanho das lesões mostram que o grau nuclear e atividade mitótica refletem a agressividade tumoral e são preditores da sobrevida dos pacientes com tumores ressecados⁹². Na presente série, o grau nuclear 2 foi mais prevalente nas lesões abaixo de 5,0 cm, já o grau 3 predominou nas lesões acima de 5,0 cm de diâmetro. Ressalve-se que não houve correlação entre o grau nuclear e o tamanho das lesões. Por outro lado, na pesquisa multi-institucional realizada por Lauwers⁹² e cols. o grau nuclear foi a segunda variável em importância na avaliação de sobrevida. Além disso, neste estudo, a presença de grau nuclear 3 foi associado com invasão vascular microscópica ($P < 0,001$).

A atividade mitótica do CHC é uma variável que tem sido pouco estudada. Intensa atividade mitótica frequentemente correlaciona-se com o maior grau nuclear⁹². O presente estudo demonstrou atividade mitótica intensa em 20%, predominando nas lesões de maior tamanho.

A classificação histológica predominante na presente série foi Edmondson-Steiner 1 e 2, a qual ocorreu em 60,86% nas lesões abaixo de 5,0cm e em 39,13 % nas lesões acima de 5,0cm. Não houve diferença estatística na correlação entre o grau histológico 3 e 4 e o tamanho dos tumores, embora o número de lesões com grau Edmondson-Steiner 1 e 2 tenha predominado.

Tendo em vista os resultados apresentados, a TCHT é método com boa sensibilidade no diagnóstico do CHC. Essa sensibilidade aumenta proporcionalmente, em relação ao grau de indiferenciação celular.

Quanto ao futuro, em termos de método de imagem, a US, provavelmente, permanecerá como estudo inicial, especialmente nos programas de rastreamento. A RM moderna, com rápida aquisição, traz perspectiva alvissareira, pelos recentes trabalhos publicados, nas lesões menores que 2,0 cm. Além disso, existem pesquisas avaliando novos contrastes para a RM com maior especificidade para a célula tumoral. Possivelmente a TCH com múltiplos canais irá competir com a RM, pela segunda posição, nas lesões acima de 2,0 cm.

6 CONCLUSÕES

- a) a TCHT é exame com boa sensibilidade no diagnóstico do CHC;
- b) não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre as características tomográficas da neoplasia e o grau de diferenciação histológica, bem como a presença de necrose tumoral ou invasão vascular;
- c) o tamanho do nódulo não influenciou as características histológicas encontradas, mas correlacionou-se com o diagnóstico por exame de imagem:
 - ca) hipervascularização predominou nas lesões menores ou igual a 5cm;
 - cb) o padrão em mosaico foi exclusivo das lesões acima de 5cm, nas quais a invasão vascular (por exame de imagem), também foi mais freqüente.

REFERÊNCIAS

1. ROENTGEN apud KEVLES BH. **Naked to the Bone: medical imaging in the twentieth century** (hardcover). New Brunswick, New Jersey: Rutgers University Press; 1997. p. 9-36.
2. DONALD I. Practical obstetric problems: **ultrasonography**. 5th Edn. London: Lloyd-Luke; 1979. p. 1008-39.
3. DOBSON & JONES apud EISENBERG RL. **Radiology: an illustrated History**. St. Louis, MO: Mosby Year Book; 1992. p. 409-36.
4. TAPLIN apud EISENBERG RL. **Radiology: an illustrated History**. St. Louis, MO: Mosby Year Book; 1992. p. 409-36.
5. EISENBERG RL. **Radiology: an illustrated history**. St. Louis, MO: Mosby Year Book; 1992. p. 380-477.
6. HOUNSFIELD GN. Computed medical imaging: nobel lecture, December 8, 1979. **J Comput Assist Tomogr**. 1980 Oct;4(5):665-74.
7. VIRCHOW apud WINTERNITZ MC. Primary carcinoma of the Liver. **Bulletin Johns Hopkins Hospital**. 1916; Rep. 17:143-184.
8. EDMONDSON HA, STEINER PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48 900 necropsies. **Cancer**. 1954 May; 7(3):462-503.
9. EGGEL apud EDMONDSON HA, STEINER PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48 900 necropsies. **Cancer**. 1954 May; 7(3):462-503.
10. WINTERNITZ MC. Primary carcinoma of the liver. **Bulletin Johns Hopkins Hospital**. 1916; Rep. 17:143-184.
11. KANAI T, HIROHASHI S, UPTON M, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification. **Cancer**. 1987 Aug 15; 60(4):810-9.

12. SAKAMOTO M, HIROHASHI S, SHIMOSATO Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. **Hum Pathol.** 1991 Feb; 22(2):172-8.
13. BOLONDI L, SOFIA S, SIRINGO S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. **Gut.** 2001 Feb; 48(2):251-9.
14. PATERON D, GANNE N, TRINCHET JC, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. **J Hepatol.** 1994 Jan; 20(1):65-71.
15. CHALASANI N, HORLANDER JC, SAID A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. **Am J Gastroenterol.** 1999 Oct; 94(10):2988-93
16. TAKAYASU K, MORIYAMA N, MURAMATSU Y, et al. The diagnosis of small hepatocellular carcinoma: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. **Am J Roentgenol.** 1990 Jul; 155(1):49-54.
17. SHERMAN M. Alphafetoprotein: an obituary. **J Hepatol.** 2001 Apr; 34(4):603-5.
18. UEDA K, TERADA T, NAKANUMA Y, et al. Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma: a morphometric study. **Hum Pathol.** 1992 Jun; 23(6):619-26.
19. BARON RL, PETERSON MS. From the RSNA Refresher Courses: Screening the Cirrhotic Liver for Hepatocellular Carcinoma with CT and MR Imaging: Opportunities and Pitfalls. **RadioGraphics.** 2001 Oct; 21:S117-32.
20. TAJIMA T, HONDA H, TAGUSHI K, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. **Am J Roentgenol.** 2002 Apr; 178(4):885-97

21. MENU Y. Imaging of hepatocellular carcinoma. Barcelona: **Permanyer Publications**; 2002. p. 65-84.
22. PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. **CA Cancer J Clin**. 2005 Mar-Apr; 55(2):74-108.
23. McGLYNN KA, LONDON WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. **Best Prac Res Clin Gastroenterol**. 2005 Feb; 19(1):3-23.
24. BOSH FX, RIBES J, DIAZ M, et al. Primary Liver Cancer: Worldwide Incidence and Trends. **Gastroenterology**. 2004 Nov; 127(5 Suppl 1):S5-S16.
25. EL-SERAG HB. Hepatocellular Carcinoma: an epidemiologic view. **J Clin Gastroenterol**. 2002 Nov-Dec; 35(5 Suppl 2):S72-8.
26. BRIOSO PA, PÉREZ MA, VALDÉS FA, et al. Hepatocarcinoma: experiência de trabalho internacionalista em Maputo. **Rev Cub**. 1994; 33(1):8-13
27. EL-ZAYADI A-R, BADRAN HM, BARAKAT EMF, et al. Hepatocellular carcinoma in Egypt: a single center study over a decade. **World J Gastroenterol**. 2005 Sep; 11(33):5193-8.
28. YANG HI, LU SN, LIAW YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med**. 2002 Jul; 347(3):168-74
29. LIOVET JM, BEAUGRAND M. Hepatocellular carcinoma: Present, status and future prospects. **J Hepatol**. 2003; 38 Suppl 1:S136-49.
30. RUBIN E, FARBER LJ. Hepatocellular Carcinoma. In: Rubin E, Farber LJ, editors. **Pathology**. Philadelphia: J.B. Lippincot Company; 2005. p. 771-3.
31. BRUIX J, SHERMAN M, LIOVET JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona - 2000 EASL Conference. **J Hepatol**. 2001 Sep; 35(3):421-30

32. COLOMBO M, De FRANCHIS R, Del NINNO E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. **N Engl J Med**. 1991 Sep 5; 325 (10):675-80.
33. GANNE-CARRIE N, CHEVRET S, BARBARE JC, et al. Practical screening and early treatment of hepatocellular carcinoma. Results of a French survey. **Gastroenterol Clin Biol**. 2002 Jun-Jul; 26(6-7):570-7.
34. ZOLI M, MAGALOTTI D, BIANCHI J, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection hepatocellular carcinoma. **Cancer**. 1996 Sep 1; 78(5):977-85.
35. FINDOR JA, TANNO H, VILLAMIL F, et al. Risk factors in hepatocellular carcinoma in Argentina.: **Actas Congresso Latinoamericano de Hepatologia**, San Pablo, Brasil; 1998.
36. GABRIELA MUÑOZ G, MARTA VELASCO R, VALERIE THIERS, et al. Prevalência y genótipos del vírus de la hepatitis C en donantes de sangue y en pacientes com enfermidade crônica y hepatocarcinoma en poblacion chilena. **Rev Med Chile**. 1998; 126:1035-42.
37. DEUFFIC S, POYNARD T, BUFFAT L, et al. Trends in primary liver cancer. **Lancet**. 1998 Jan 17; 351(9097):214-5.
38. EL-SERAG HB, MASON AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. **N Engl J Med**. 1999 Mar 11; 340(10):745-50.
39. GARCIA-TSAO G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension. **Gastroenterol**. 2001 Feb; 120(3):726-48.
40. GONÇALVES SC, PEREIRA ELF, GAYOTTO CL. Hepatocellular carcinoma in Brasil, report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). **Rev Inst Med Trop São Paulo**. 1997 May-Jun; 39(3):165-70.
41. DIAS MBK. **Carcinoma hepatocelular**: história natural e sobrevida em amostra hospitalar no Rio de Janeiro [tese]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2003

[Capturado em 2006 Mar 20]:[57 telas] Disponível em:
<http://teses.cict.fiocruz.br/pdf/diasmbkm.pdf>

42. MACIEL AC, CERSKI CT, MOREIRA RK, et al. Hepatocellular carcinoma in patients undergoing orthotopic liver transplantation: radiological findings with anatomopathological correlation in Brasil. **Arq Gastroenterol**. 2006 Jan-Mar; 43(1):24-9.
43. SHERMAN M. Screening for hepatocellular carcinoma. **Gastroenterol**. 2005; 13:623-35.
44. MOK TSK, YU SCH, LEE C, et al. False-Negative Rate of Abdominal Sonography for Detecting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B and Elevated Serum Alpha-Fetoprotein Levels. **Am J Roentgenol**. 2004 Aug; 183(2):453-8.
45. KOBAYASHI M, IKEDA K, HOSAKA T, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. **Cancer**. 2006 Feb 1; 106(3):636-647.
46. TAKAYAMA T, MAKUUCHI M, HIROHASHI S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. **Hepatology**. 1998 Nov; 28(5):1241-6.
47. SEKI S, SAKAGUCHI H, KITADA T, et al. Outcomes of dysplastic nodules in human cirrhotic liver: a clinicopathological study. **Clin Cancer Res**. 2000 Sep; 6(9):3469-73.
48. BRUIX J, SHERMAN M. Management of hepatocellular carcinoma. **Hepatology**. 2005 Nov; 42(5):1208-36.
49. KOJIRO M. Pathology of early hepatocellular carcinoma. Barcelona: **Permanyer Publications**; 2004. p. 41-52.
50. BENNET GL, KRINSKY GA, ABITBOL RJ, et al. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: Correlation of pretransplantation

sonography and liver explant pathology in 200 Patients. **Am J Roentgenol.** 2002 Jul; 179(1):75-80.

51. DODD GD 3rd, MILLER WJ, BARON RL, et al. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. **Am J Roentgenol.** 1992 Oct; 159(4):727-33.

52. TAKAIASU K, MORIYAMA N, MURAMATSU Y, et al. The diagnosis of small hepatocellular carcinomas: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. **Am J Roentgenol.** 1990 Jul; 155(1):49-54.

53. YU J-S, KIM KW, KIM E-K, et al Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic imaging. **Am J Roentgenol.** 1999 Sep; 173(3):597-604.

54. LIVER CANCER STUDY GROUP OF JAPAN. **Classification of primary liver cancer.** Tokyo: S. Komuro; 1997. p. 4-25.

55. STEVENS RV, GULINO PS, BATTS PK, et al. Mosaic pattern of hepatocellular carcinoma: histologic basis for a characteristic CT appearance. **J Comput Assist Tomogr.** 1996 May-Jun; 20(3):337-42.

56. PETERSON SM, BARON RL, MARSH JJW, et al. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. **Radiology.** 2000 Dec; 217(3):743-49.

57. LIM JH, KIM CK, LEE WJ, et al. Detection of Hepatocellular Carcinomas and Dysplastic Nodules in Cirrhotic Livers: Accuracy of Helical CT in Transplant Patients. **Am J Roentgenol.** 2000 Sep; 175(3):693-8.

58. KRINSKY AG, LEE VS, THEISE ND, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR Imaging and explantation correlation. **Radiology**. 2001 May; 219(2):445-54.
59. YUMOTO Y, JINNO K, TOKOYUMA, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodised oil. **Radiology**. 1985 Jan; 154(1):19-24.
60. NAKAKUMA, TASHIRO S, HIRAOKA T, et al. Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. **Radiology**. 1985 Jan; 154(1):15-7.
61. SPREAFICO C, MARCHIANO A, MAZZAFERRO V, et al. Hepatocellular carcinoma in patients who undergo Liver transplantation: sensitivity of CT with iodized oil. **Radiology**. 1997 May; 203(2):457-60.
62. KARAHAN IO, YIKILMAZ A, ARTIS T, et al. Contrast-enhanced dynamic magnetic resonance imaging findings of hepatocellular carcinoma and their correlation with histopathologic findings. **Eur J Radiol**. 2006 Mar; 57(3):445-52.
63. SEMELKA RC, BRAGA L, ARMAO D, et al. **Abdominal – Pelvic MRI**. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 155-181.
64. WARD J, ROBINSON PJ. How to detect hepatocellular carcinoma in cirrhosis. **Eur Radiol**. 2002 Sep; 12(9):2258-72.
65. OI H, MURAKAMI T, KIM T, et al. Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. **Am J Radiol**. 1996 Feb; 166(2):369-74.
66. KIM YK, KWAK HS, KIM CS, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO enhanced MR imaging and 16 - detector row CT. **Radiology**. 2006 Feb; 238(2):531-41.

67. KALENDER WA, SEISSLER W, DIPLPHYS E K, et al. Spiral volumetric CT with single – breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. **Radiology**. 1990 Jul; 176(1):181-3.
68. SEERAM E. **Computed Tomography**: physical principles, clinical applications, and quality control. Philadelphia: W B. Saunders Company; 2001.
69. BLUEMKE AD, SOYER P, FISHMAN KE. Helical (spiral) CT of the liver. **Radiol Clin North Am**. 1995 Sep; 33(5):863-86.
70. MORTELE KJ, McTAVISH J and ROS PR. Current techniques of computed tomography. Helical CT, multidetector CT and 3D reconstruction. **Clin Liver Dis**. 2002 Feb; 6(1)29-52.
71. BAE KT. Contrast injection techniques and CT Scan timing: a practical guide. **Multislice CT**. Berlin: Springer Verlag; 2004. p. 121-127.
72. CHAMBERS TP, BARON RL, LUSH RM. Hepatic CT Enhancement Part I. Alterations in the volume of contrast material within the same patients. **Radiology**. 1994 Nov; 193(2),513-7.
73. FURUTA A, ITO K, FUGITA T, et al. Hepatic enhancement in multiphasic contrast enhanced mdct: comparison of high and low iodine-concentration contrast medium in same patients with chronic liver disease. **Radiology**. 2003; 83:157-62
74. AWAI K, TAKADA K, ONISHI H et al. Aortic and hepatic Enhancement and Tumor-to-Liver Contrast: Concentration of Contrast Material at Multi-Detector Row Helical CT. **Radiology**. 2002 Sep; 224(3);757-63
75. YAMASHITA Y, KOMOHARA Y, TAKAHASHI M, et al. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material - a prospective randomized study. **Radiology**. 2000 Sep; 216(3):718-23.

76. GOSHIMA S, KANEMATSU M, KONDO H, et al. MDCT of the Liver and hypervascular hepatocellular carcinomas: optimizing scan delays for bolus-tracking techniques of hepatic arterial and portal venous phases. **Am J Roentgenol**. 2006 Jul; 187(1):W25-32.
77. KIM MJ, CHOI JY, LIM JS, et al. Optimal scan window for detection of hypervascular hepatocellular carcinomas during MDCT examination. **Am J Roentgenol**. 2006 Jul; 187(1):198-206.
78. CARRILHO FJ, ALVES VAF, de MELLO ES, et al. Carcinoma hepatocelular. In: Gayotto, LCC; Alves, VAF. **Doenças do fígado e vias biliares**. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 997-1015.
79. FERREL L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. **Mod Pathol**. 2000 Jun; 13(6):679-704.
80. NAKASHIMA O, SUGIHARA S, KAGE M, et al. Pathomorfologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: a special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. **Hepatology**. 1995 Jul; 22(1):101-5.
81. MUELLER GC, HUSSAIN HK, CARLOS RC, et al. Effectiveness of MR imaging in characterisin small hepatic lesions: routine versus expert interpretation. **Am J Roentgenol**. 2003 Mar; 180(3):673-80.
82. SHIMIZU A, ITI K, KOIBE S, et al. Cirrhosis or chronic hepatitis: evaluation of small (< or = 2cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. **Radiology**. 2003 Feb, 226(2):550-5.
83. SIRLIN C, AGUIRRE D, BEHLING C. Cirrhotic Nodules: Histopathological and Imaging Correlation on Double Contrast MR. **RSNA**. Dec 2004.

84. KOJIRO M. "Nodule-in nodule" appearance in hepatocellular carcinoma: its significance as a morphologic marker of dedifferentiation. **Intervirolgy**. 2004; 47(3-5):179-83.
85. KOGIRO M. Pathology of Early hepatocellular carcinoma-progression from early to advanced. **Hepatogastroenterology**. 1998 Aug; 45 Suppl 3:1203-5.
86. HORIGOME H, NOMURA T, SASO K, et al. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma imaging diagnosis and significance of tumor biopsy. **Hepatogastroenterology**. 2000 Nov-Dec; 47(36):1659-62.
87. NORTON R, BATEY R, DWYER T, et al. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. **Br Med J (Clin Res ed)**. 1987 Jul; 295(6590):80-2.
88. CRAWFORD DHZ, JAZWINSKA EC, CULLEN LM, et al. Expression of hemochromatosis in homozygous and heterozigous subjects diagnosed according to the C282y mutation: evaluation of diagnostic criteria. **Gastroenterology**. 1988 May; 114(5):1003-8.
89. SCHLSK ML, TAVILL AS. Wilson's disease. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, editors. **Disease of the liver**. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p. 1091-106.
90. PERLMUTTER DH. Alpha 1 antitrypsin deficiency. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, editors. **Disease of the liver**. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p. 1131-50.
91. STEVENS RW, JOHNSON DC, STEPHENS HD, et al. CT Findings in hepatocellular carcinoma: correlation of tumor characteristics with causative factors, tumor size, and histologic Tumor Grade. **Radiology**. 1994 May; 191(2):531-7.
92. LAUWERS YG, TERRIS B; BALIS JU; et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. **Am J Surg Pathol**. 2002 Jan; 26(1):25-34.

93. MILLER WJ, BARON RL, DODD GD 3rd, et al. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplanted patients. **Radiology**. 1994 Dec; 193(3):645-50.
94. WILLIAMS R, RIZZI P. Treating small hepatocellular carcinomas. **N Engl J Med**. 1996 Mar 14; 334(11):728-9.
95. OKUDA K, NAKASHIMA T, SAKAMOTO K, et al. Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers: a comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. **Cancer**. 1982 Feb 1; 49(3):1365-9.
96. SMALLEY S, MOERTEL C, HILTON J, et al. Hepatoma in the noncirrhotic liver. **Cancer**. 1988 Oct 1; 62(7):1414-24.
97. MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. **N Engl J Med**. 1996 Mar 14; 334(11):693-9.
98. LIVRAGHI T, SALMI A, BOLONDI L, et al. Small hepatocellular carcinoma: percutaneous alcohol injection – results in 23 patients. **Radiology**. 1988 Aug; 168(2):313-7.
99. LIVRAGHI T, GOLDBERG SN, LAZZARONI S, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. **Radiology**. 2000 Mar; 214(3):761-8.
100. SZKLARUK J, SILVERMAN PM, CHARMANGAVEJ C. Imaging in the diagnosis, staging, treatment, and surveillance of hepatocellular carcinoma. **Am J Roentgenol**. 2003 Feb; 180(2):441-54.
101. NOGUCHI Y, MURAKAMI t, KIM T, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic mr imaging with dynamic double arterial phase helical CT. **Am J Roentgenol**. 2003 Feb; 180(2):455-60.

102. HWANG GJ, KIM M-J, YOO HS, et al. Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial, portal, and delayed-phase images at spiral CT. **Radiology**. 1997 Feb; 202(2): 383-8.
103. LEE HM, LU DSK, KRASNY RM, et al. Hepatic lesion characterization in cirrhosis: significance of arterial hypervascularity on dual-phase helical CT. **Am J Roentgenol**. 1997 Jul; 169(1):125-30.
104. MURCIA-NINO M, OLCOTT WE, JEFFREY BR, et al. Focal liver lesions: scheme for enhancement at arterial phase CT. **Radiology**. 2000 Jun; 215(3):746-51.
105. BONALDI MV, BRET MP, REINHOLD C, ATRI M. Helical CT of the liver: value of an early hepatic arterial phase. **Radiology**. 1995 Nov; 197(2):357-63.
106. MURAKAMI T, KIM T, TAKAMURA M, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. **Radiology**. 2001 Mar; 218(3):763-7.
107. HONDA H, TAJIMA T, KAJIYAMA K, et al. Vascular changes in hepatocellular carcinoma : correlation of radiologic and pathologic findings. **Am J Roentgenol**. 1999 Nov; 173(5):1213-7.
108. KIM YK, KWAK HS, KIM CS, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO enhanced MR imaging and 16- detector row CT. **Radiology**. 2006 Feb; 238(2):531-41
109. BURREL M, LIOVET JM, AYUSO C, et al. MRI is superior to helical ct for detection of HCC prior to liver transplantation? an explant correlation. **Hepatology**. 2003 Oct; 38(4): 1034-42.
110. QUAGLIA A, ETESSAMI N, SIM R, et al. Vascular invasion and herniation by hepatocellular carcinoma in cirrhosis a wolf in sheep's clothing? **Arch Pathol Lab Med**. 2005 May; 129(54):639-44.

111. LIOVET JM, BRUIX J. Prognostic evaluation and assessment of benefits of treatment. Barcelona: **Permanyer Publications**; 2004. p. 65-84.
112. DURAND F, REGIMBEAU JM, BELGHITI J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol.** 2001 Aug, 35(2);254-8.
113. YU SCH, LO DYM, IP CB, et al. Does percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma cause hematogenous dissemination? an in vivo study with quantitative assay of circulating tumor DNA using methylation- specific real time polymerase chain reaction. **Am J Roentgenol.** 2004 Aug; 183(2):383-5.
114. RASMUSSEN SN, HENRIKSEN OB. **Ultrasonically Guided liver biopsy and puncture of hepatic mass lesions.** Philadelphia: Saunders; 1980. p. 67-71.
115. WEE A. Fine needle aspiration biopsy of liver: Algorithmic approach and current issues in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Cytojournal.** 2005 Jun 8; 2:7.
116. LONGSHAMPT E, PATRIARCHE C, FABRE M. Accuracy of cytology vs. microbiopsy for the diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma and macroregenerative nodule. Definition of standardized criteria from a study of 100 cases. **Acta Cytol.** 2000 Jul-Aug; 44(4):513-23.

ANEXO A – BANCO DE DADOS

| No | Nome | Id | Sx | CIR | Etiol | T.C: No | T.C: Cm | T.C: Local | T.C: IV | TC: CT | TC: HV | TC: NT | TC: PM | H: NT. | H: Ed | H: PN | H: IV | H AT | H: Mit |
|----|-------|----|----|-----|-------|------------|------------|---------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|---------|-----------|
| 01 | A. B. | 85 | F | Sim | C | 2 | 10,5 | lobar | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Sim | 2 | 2 | Não | Tra | >10 |
| 02 | A. A | 70 | M | Sim | C | 1 | 3,0 | segm. | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Não | 3 | 3 | Não | Tra | >10 |
| 03 | R.AB | 71 | M | Não | S/H | 1 | 7,0 | segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Não | 2 | 2 | Não | Sol | <10 |
| 04 | B.R. | 81 | M | Sim | C | 1 | 3,0 | segm | Não | Sim | Sim | Não | Não | Sim | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 05 | C.D. | 75 | M | Sim | C | 1 | 5,0 | segm | Não | Sim | Sim | Não | Não | Sim | 4 | 3 | Não | Tra | ≤10 |
| 06 | L.R. | 56 | F | Sim | B | 2 | 2,0 | segm | Não | Sim | Não | Não | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 07 | IAI | 59 | M | Sim | C | 1 | 5,5 | segm | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 08 | R.O | 64 | M | Não | S/H | 3 | 12,5 | Gen | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Sim | 3 | 2 | Não | Tra | >10 |
| 09 | MAC | 39 | M | Sim | Be C | 1 | 8,5 | segm | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | 4 | 3 | Não | Sol | <10 |
| 10 | L.G | 42 | M | Sim | C | 1 | 3,0 | segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Sim | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 11 | R.W. | 77 | F | Sim | C | 1 | 9,0 | lobar | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 12 | P.D. | 62 | M | Sim | C | 1 | 3,0 | segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 13 | D.S | 62 | M | Não | Hem | 1 | 5,7 | segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 14 | J.S.F | 61 | M | Sim | C | 1 | 3,0 | segm | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Não | 3 | 3 | Não | Tra | >10 |
| 15 | S.B. | 74 | F | Sim | B | 1 | 8,5 | lobar | Não | Não | Não | Sim | Sim | Sim | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 16 | E.R | 65 | M | Sim | C | 1 | 6,5 | segm | Não | Não | Não | Sim | Sim | Sim | 4 | 3 | Não | Tra | ≤10 |
| 17 | L.Z | 70 | F | Sim | C | 3 | 3,0 | Gen. | Sim | Não | Sim | Sim | Não | Sim | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 18 | O. G. | 59 | M | Sim | S/H | 1 | 7,0 | segm | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Não | 3 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 19 | R. C. | 50 | M | Sim | C | 1 | 1,5 | segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Não | 4 | 3 | Não | Sol | ≤10 |
| 20 | R.K. | 65 | M | Não | C | 1 | 12,0 | lobar | Sim | Não | Não | Não | Sim | Sim | 4 | 3 | Sim | Tra | >10 |
| 21 | VB | 58 | M | Sim | C | 2 | 4,0 | segm | Não | Não | Não | Sim | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 22 | CB | 51 | M | Sim | Álco | 1 | 15,0 | gener | Sim | Não | Não | Não | Sim | Não | 4 | 3 | Sim | Sol | >10 |
| 23 | CSC | 48 | M | Sim | C | 1 | 2,7 | segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Não | 4 | 3 | Não | Sol. | ≤10 |
| 24 | R.S. | 48 | M | Sim | C | 1 | 8,0 | lobar | Sim | Não | Sim | Sim | Não | Sim | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 25 | EA | 54 | M | Sim | C | 1 | 2,0 | segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Não | 3 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 26 | ES | 58 | M | Sim | C | 3 | 5,0 | Gen | Sim | Não | Não | Sim | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 27 | CAB | 68 | M | Sim | B | 1 | 2,0 | segm | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 28 | MJ | 54 | F | Sim | C | 1 | 3,2 | segm | Não | Sim | Sim | Não | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 29 | NS | 61 | F | Sim | C | 2 | 4,5 | segm | Não | Sim | Sim | Não | Não | Sim | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 30 | RM | 63 | M | Sim | B | 3 | 4,5 | Gen | Não | Sim | Sim | Não | Não | Não | 3 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 31 | LR | 57 | F | Não | S/H | 3 | 22,5 | Gen | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | 1 | 1 | Não | Tra | <10 |
| 32 | RA | 70 | M | Sim | S/H | 1 | 5,6 | segm | Não | Sim | Sim | Não | Não | Não | 4 | 3 | Não | Sol | >10 |
| 33 | RP | 80 | M | Sim | C | 6 | 2,8 | Gen | Sim | Não | Sim | Sim | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 34 | LD | 75 | M | Sim | Álc. | 1 | 3,0 | segm | Não | Sim | Sim | Não | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | ≤10 |
| 35 | HM | 64 | M | Sim | C | 1 | 5,5 | Segm | Não | Sim | Não | Sim | Não | Não | 2 | 2 | Não | Tra | <10 |
| 36 | IJ | 70 | M | Não | S/H | 1 | 6,0 | Segm | Não | Sim | Sim | Não | Não | Não | 4 | 3 | Não | Aci | <10 |
| 37 | RM | 57 | M | Sim | C | 2 | 4,5 | Segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Sim | 2 | 2 | Sim | Aci | <10 |
| 38 | NB | 71 | M | Sim | C | 1 | 6,5 | lobar | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Sim | 4 | 3 | Não | Tra | >10 |
| 39 | ACT | 58 | M | Sim | C | 1 | 4,5 | segm | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Não | 2 | 1 | Não | Tra | ≤10 |
| 40 | RP | 61 | M | Sim | C | 1 | 3,0 | segm | Não | Não | Sim | Não | Não | Não | 3 | 2 | Não | Tra | <10 |

Abreviações: (banco de dados)**1- Aspectos demográficos;**

Id- idade Sx- sexo CIR- cirrose etiol- etiologia

2- Aspectos tomográficos:

TC- Tomografia Computadorizada **No-** número de nódulos **Cm-** Tamanho dos nódulos

Local- Localização das lesões **IV-** Invasão Vascular **CT-** Cápsula Tumoral **HV-** Hipervascularização **NT-** Necrose Tumoral **PM-** Padrão Mosaico

3- Aspectos Histológicos:

NT Necrose Tumoral **Ed-** Classificação Edmondson-Steiner **PN-** Polimorfismo Nuclear

AT- Arquitetura Tumoral (**Tra-** trabecular, **Sol-** sólido, **Aci-** Acinar) **Mit-** Grau nuclear.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)