

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**



**Carcinoma hepatocelular:
correlação entre classificação de
LI-RADS e histopatologia**

Matheus Vanzin Fernandes

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Perdomo Coral.

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre, 2024.

Matheus Vanzin Fernandes

Carcinoma hepatocelular: correlação entre classificação de LI-RADS e histopatologia

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Perdomo Coral.

Porto Alegre, 2024.

FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo na Publicação

Vanzin Fernandes, Matheus
Carcinoma hepatocelular: correlação entre
classificação de LI-RADS e histopatologia / Matheus
Vanzin Fernandes. -- 2024.
58 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2024.

Orientador(a): Gabriela Perdomo Coral.

1. Carcinoma hepatocelular. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Matheus Vanzin Fernandes

Carcinoma hepatocelular: correlação entre classificação de LI- RADS e histopatologia

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Área de Concentração: Hepatologia.

Aprovada em _____ de _____ de 2024.

Banca examinadora:

Dr(a). _____

Dr(a). _____

Dr(a). _____

Porto Alegre, 2024.

AGRADECIMENTOS

Ao concluir esta dissertação de mestrado, sinto-me profundamente grato por todas as pessoas que contribuíram de maneira significativa para a realização deste trabalho. Sem o apoio, a orientação e a inspiração de muitos, este momento não seria possível.

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Ivane Vanzin Fernandes e Luiz Volmar da Silva Fernandes, por todo o amor, apoio incondicional e ensinamentos que sempre me motivaram a perseguir meus sonhos e objetivos.

À minha esposa, Natália Junkes Milioli, minha eterna companheira e fonte de encorajamento, por sua paciência, compreensão e suporte durante todos os momentos desafiadores desta jornada acadêmica. Sua presença ao meu lado foi fundamental para que eu pudesse chegar até aqui.

À minha orientadora, Profa. Dra. Gabriela Perdomo Coral, pela sua orientação precisa, pela paciência e pelo conhecimento compartilhado. Sua dedicação e empenho foram essenciais para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Aos professores Dr. Ajácio Mello Brandão e Dr. Cláudio Augusto Marroni, que, com suas aulas e conversas, me inspiraram a seguir e me aprofundar na área de hepatologia. Suas contribuições foram de imensa valia para minha formação acadêmica e profissional.

Aos professores do serviço de hepatologia da UFCSPA: Dr. Ângelo Zamban de Mattos, Dr. Ângelo Alves de Mattos, Dra. Cristiane Tovo e Dr. Júlio Carlos Pereira Lima. Suas orientações e ensinamentos foram fundamentais para minha especialização e crescimento na área.

À equipe administrativa da UFCSPA, por toda a ajuda e suporte logístico que facilitaram a realização deste trabalho. Sua eficiência e prontidão foram indispensáveis.

Agradeço também aos meus colegas e amigos, que, de diversas formas, contribuíram para que eu pudesse superar os desafios e alcançar este objetivo. Suas palavras de apoio e incentivo foram essenciais ao longo deste percurso.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta dissertação. Cada contribuição, por menor que tenha sido, teve um impacto significativo no meu desenvolvimento pessoal e acadêmico.

Muito obrigado a todos!

RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a quarta causa de mortalidade por neoplasia no mundo. Os pacientes com cirrose têm uma incidência cumulativa de CHC de 1,5-6% ao ano. O rastreamento de nódulos, bem como o diagnóstico precoce desta neoplasia, são fundamentais para o prognóstico. O objetivo do presente estudo foi comparar o diagnóstico de CHC por imagem com os achados anatomopatológicos no explante hepático (AP). **Método:** Estudo transversal que incluiu pacientes com mais de 18 anos e com diagnóstico radiológico de CHC submetidos ao transplante hepático no período de 04/2018 a 12/2020. Foram excluídos os pacientes em que o último exame de imagem (TC ou RM) foi realizado mais de 6 meses antes do transplante, aqueles que fizeram exame em serviço externo, e casos de colangiocarcinoma e tumores mistos. Radiologista experiente, cegado em relação aos dados clínicos, revisou o último exame e classificou os nódulos de acordo com a classificação de LI-RADS. O fígado explantado foi avaliado para detecção de macronódulos e na microscopia foram classificados como macronódulos regenerativos, displásicos de baixo ou de alto grau ou CHC. A presença de microinvasão vascular e de nódulos satélites também foi avaliada por hepatopatologista cegado em relação ao exame de imagem. Para significância estatística foi considerado $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 77 pacientes e identificados um total de 225 nódulos, sendo 19 visualizados apenas nos exames de imagem, 151 em ambos (imagem e AP) e 55 apenas no AP. A relação entre número de nódulos na imagem e no AP foi moderada (coeficiente 0,693). O diagnóstico de CHC foi confirmado por AP em 147/206 nódulos (71,4%). Nos nódulos com neoplasia, foram identificados satélites em 6,12% (9/147) e invasão microvascular em 8,84% (13/147). Houve correlação entre o tamanho dos nódulos no explante com a presença de nódulos satélites ($p = 0,024$). A correlação entre o número de nódulos LI-RADS 5 no exame de imagem e no fígado explantado foi moderada (coeficiente 0,543); bem como, a correlação entre os pacientes que estavam dentro dos critérios de Milão na imagem e no AP ($kappa = 0,437$). Trinta e um nódulos classificados como CHC no AP não foram identificados na imagem (21,08%). Dos identificados, 48/90 (53,3%) foram classificados como LI-RADS 5; dezoito (20%) como LI-RADS 4 e 24 (26,7%), como LI-RADS 3. **Conclusões:** O presente estudo ressalta a necessidade de controle radiológico breve em pacientes com nódulos LI-RADS 3, bem como reforça a

indicação de transplante hepático como tratamento de escolha nos pacientes elegíveis.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular; LI-RADS; histopatológico.

Objetivos do desenvolvimento sustentável: saúde e bem estar; educação de qualidade.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fourth leading cause of cancer-related mortality worldwide. Patients with cirrhosis have a cumulative incidence of HCC ranging from 1.5% to 6% per year. Nodule screening, as well as early diagnosis of this neoplasm, are crucial for prognosis. The aim of the present study was to compare the diagnosis of HCC by imaging with anatomopathological findings in the liver explant (AP). **Method:** A cross-sectional study including patients over 18 years old with a radiological diagnosis of HCC undergoing liver transplantation from 04/2018 to 12/2020. Patients were excluded if the last imaging examination (CT or MRI) was performed more than 6 months before transplantation or if they underwent imaging at an external facility. An experienced radiologist, blinded to clinical data, reviewed the latest examination and classified nodules according to LI-RADS classification. The explanted liver was evaluated for the detection of macronodules, and on microscopy, nodules were classified as regenerative macronodules, low or high-grade dysplastic, or HCC. The presence of vascular microinvasion and satellite nodules was also assessed by a liver pathologist blinded to the imaging examination. A significance level of $p < 0.05$ was considered for statistical analysis. **Results:** 77 patients were included, and a total of 225 nodules were identified, with 19 visualized only on imaging, 151 on both (imaging and AP), and 55 only on AP. The correlation between the number of nodules on imaging and AP was moderate (coefficient 0.693). HCC diagnosis was confirmed by AP in 147/206 nodules (71.4%). Satellite nodules were identified in 6.12% (9/147) and microvascular invasion in 8.84% (13/147) of nodules classified as HCC. There was a correlation between the size of nodules on explant and the presence of satellite nodules ($p = 0.024$). The correlation between the number of LI-RADS 5 nodules on imaging and in the explanted liver was moderate (coefficient 0.543), as well as the correlation between patients meeting Milan criteria on imaging and AP (kappa 0.437). Thirty-one nodules classified as HCC on AP were not identified on imaging (21.08%). Among those identified, 48/90 (53.3%) were classified as LI-RADS 5; eighteen (20%) as LI-RADS 4, and twenty-four (26.7%) as LI-RADS 3. **Conclusions:** The present study highlights the need for prompt radiological follow-up in patients with LI-RADS 3 nodules, as well as reinforces the indication of liver transplantation as the treatment of choice in eligible patients.

Keywords: hepatocelular carcinoma; LI-RADS; histopathology.

Sustainable Development Goals: health and well-being; quality education.

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
1.1 EPIDEMIOLOGIA	16
1.2 FATORES DE RISCO	17
1.2.1 Hepatite B crônica.....	17
1.2.2 Hepatite C crônica.....	18
1.2.3 Doença hepática gordurosa associada ao metabolismo	19
1.2.4 Doença hepática alcoólica	20
1.2.5 Outras etiologias de hepatopatia crônica	20
1.2.6 Toxinas ambientais	21
1.3 RASTREAMENTO.....	21
1.3.1 Pacientes cirróticos	22
1.3.2 Pacientes não cirróticos	22
1.3.3 Métodos de rastreamento	23
1.3.4 Intervalo de rastreamento	24
1.4 DIAGNÓSTICO	25
1.4.1 Hepatocarcinogênese e classificação dos macro-nódulos.....	25
1.4.2 Etapas do suprimento sanguíneo intranodular.....	26
1.4.3 Performance diagnóstica da ecografia contrastada (USc)	27
1.4.4 Performance diagnóstica dos exames de imagem dinâmicos (TC e RM)	28
1.4.5 LI-RADS.....	28
1.4.6 Diagnóstico de CHC em paciente não cirrótico.....	31
1.4.7 Diagnóstico histopatológico.....	31
1.4.8 Abordagem diagnóstica e terapêutica.....	32
1.5 ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO	33
1.5.1 BCLC estágio 0 (CHC muito precoce).....	33
1.5.2 BCLC estágio A (CHC precoce).....	34
1.5.3 BCLC estágio B (CHC intermediário).....	34
1.5.4 BCLC estágio C (CHC avançado).....	34
1.5.5 BCLC estágio D (CHC terminal).....	35
1.6 TRATAMENTO.....	35
1.6.1 Ressecção cirúrgica	35
1.6.2 Transplante hepático.....	36
1.6.3 Ablação local.....	37
1.6.4 Terapias transarteriais.....	38
1.6.5 Terapias sistêmicas.....	38
1.6.6 Tratamento paliativo.....	40

2 JUSTIFICATIVA.....	41
3 OBJETIVOS.....	42
3.1 OBJETIVO GERAL	42
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	42
4 REFERÊNCIAS.....	43
5 ARTIGO	54
6 CONCLUSÃO	71

LISTA DE TABELAS E FIGURAS**Dissertação**

Figura 1. Critérios diagnósticos LI-RADS v2018	30
Figura 2. Critérios diagnósticos auxiliares LI-RADS v2018	30
Figura 3. Abordagem diagnóstica e terapêutica do CHC	33

Artigo

Table 1. Baseline patient's characteristics	64
Table 2. Baseline nodules' characteristics	65
Figure 1. Correlation between nodule size and the presence of satellite nodules on histopathology	66
Figure 2. Correlation between imaging size and histopathological size	67
Figure 3. Correlation between number of nodules and HCC.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*
ACR: *American College of Radiology*
AFP: alfa-fetoproteína
ALD: *alcoholic liver disease*
BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*
CC-CHC: tumor misto colangiocarcinoma-carcinoma hepatocelular
CHC: carcinoma hepatocelular
CK19: citoqueratina 19
CT: *computed tomography*
CTLA-4: receptor 4 associado ao linfócito T citotóxico
DAAs: agentes antivirais de ação direta
DCP: des-gamam-carboxi protrombina
DEB-TACE: quimioembolização transarterial medicada
DHA: doença hepática alcoólica
DM: diabetes mellitus
GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon 1
GPC3: glipicano 3
GS: glutamine sintetase
HBV: *hepatites B vírus*
HCC: *hepatocellular carcinoma*
HCV: *hepatites C vírus*
HE: hematoxilina e eosina
HGDN: *high-grade dysplastic nodule*
HIV: vírus da imunodeficiência humana
HSP70: *heat shock protein 70*
LGDN: *low-grade dysplastic nodule*
LI-RADS: *Liver Imaging Reporting And Data System*
LT: *liver transplantation*
MASH: esteatohepatite associada ao metabolismo
MASLD: esteatose hepática associada ao metabolismo
MELD: *Model for End-stage Liver Disease*
MELDNa: MELD sódio

MRI: *magnetic resonance Imaging*

NCI/NIH: *National Cancer Institute/National Institutes of Health*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PD-L1: ligante 1 da morte celular programada

RM: ressonância magnética

RMN: *regenerative macro-nodules*

TACE: quimioembolização transarterial

TACE: *transarterial chemoembolization*

TARE: radioembolização transarterial

TC: tomografia computadorizada

UCSF: Critério de São Francisco

US: ultrassonografia

USc: ultrassonografia ou ecografia contrastada

VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular

VHB: vírus da hepatite B

VHC: vírus da hepatite C

VHD: vírus da hepatite D

1. REFERENCIAL TEÓRICO: CARCINOMA HEPATOCELULAR

As neoplasias hepáticas primárias configuram como o segundo diagnóstico em termos de mortalidade por neoplasia e como o sexto diagnóstico em termos de prevalência no mundo (1–3). Dentro desse grupo, o carcinoma hepatocelular (CHC) se destaca como a principal neoplasia primária, ocorrendo principalmente no cenário da cirrose hepática, independentemente de sua causa. As principais causas de CHC são a doença hepática alcoólica, a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC), a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) e a presença de esteatose hepática associada ao metabolismo (*MASLD*), sendo que essas duas últimas podem causar CHC independentemente da presença de cirrose (4–6).

A inflamação hepática, necrose e cirrose estão relacionados ao aumento de eventos mutagênicos genéticos e epigenéticos, os quais podem originar nódulos displásicos com risco de transformação maligna (1).

A partir dessas informações iniciais, cabe destacar que, neste referencial teórico, serão abordados desde aspectos referentes à epidemiologia e patogênese até métodos de diagnóstico e estratégias de tratamento dessa neoplasia, dando ênfase aos aspectos de diagnóstico por imagem e histopatologia.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O CHC é o segundo tumor mais letal, após o câncer pancreático, com uma sobrevida geral em 5 anos estimada em 15,6% e uma sobrevida livre de doença em 5 anos estimada em 21,5% (7,8). Além disso, configura como o segundo tumor no *ranking* de anos de vida perdidos, atrás apenas da neoplasia de pulmão (3). A Organização Mundial da Saúde (OMS) projeta que mais de 1 milhão de pessoas irão morrer de câncer hepático em 2030 (1,2).

Em relação às neoplasias hepáticas primárias, cerca de 80% correspondem ao diagnóstico de CHC (3), sendo que desses, estima-se que 80% ocorram na África Subsaariana e no leste da Ásia, com uma prevalência cerca de 2 a 3 vezes maior em homens (2,3). É importante destacar que, enquanto em países desenvolvidos esse diagnóstico é mais prevalente a partir dos 60 anos de idade, em países subdesenvolvidos o CHC costuma se diagnosticado entre os 30 e os 60 anos de idade;

essa diferença pode ser explicada pelo tempo e intensidade de exposição aos diferentes fatores de risco (3).

Dados epidemiológicos recentes, obtidos a partir de um levantamento realizado pelo Instituto de Câncer Nacional dos Estados Unidos (NCI/NIH – *National Cancer Institute/National Institutes of Health*) em 2021, demonstram tendência de aumento de incidência (aumento de 1,0% em homens, $p < 0,05$ e aumento de 2,3% em mulheres, $p < 0,05$) e de mortalidade (aumento de 0,4% em homens, $p < 0,05$ e aumento de 1,1% em mulheres, $p < 0,05$) pelo câncer hepático nos últimos anos, enquanto que em outras neoplasias, essa tendência se mostrou invertida (9).

Embora, atualmente mais prevalente em homens e em países subdesenvolvidos, com o aumento do *burden* da obesidade, da síndrome metabólica e da *MASLD*, estima-se que ocorra um importante aumento dos casos de CHC em países desenvolvidos e em mulheres (9).

1.2 FATORES DE RISCO

O CHC, diferente da maioria das neoplasias, possui uma condição pré-neoplásica bem estabelecida, a cirrose (2). Além disso, são reconhecidos alguns fatores de risco que predispõe a um risco aumentado de CHC independente da presença de cirrose, entre eles podemos destacar a infecção crônica pelo VHB, a *MASLD*, a exposição a toxinas ambientais (ex.: aflatoxina) e raramente a infecção crônica pelo VHC (4,5,10).

Uma vez que os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CHC são conhecidos, os pacientes que pertencem aos grupos de alto risco devem ser submetidos a estratégias de rastreamento periódico, de forma a propiciar o diagnóstico precoce dessa condição e melhorar as taxas de sobrevida (2,3).

1.2.1 Hepatite B crônica

O VHB é considerado um vírus oncogênico, isto significa que mesmo nos casos em que não há cirrose, a infecção por este vírus pode causar o CHC. Essa infecção é

considerada a principal causa de CHC em países asiáticos, onde cerca da metade dos casos mundiais dessa neoplasia ocorrem (2).

Os principais fatores de risco implicados na progressão da infecção pelo VHB para a doença maligna são: sexo masculino, idade avançada, história familiar de CHC, etilismo, tabagismo, coinfeções com o vírus da hepatite C (VHC), com o vírus da hepatite D (VHD) ou com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e fatores relacionados à infecção pelo VHB (carga viral, genótipo C e mutação pré-core) (2).

Dentre os fatores acima descritos, o principal responsável pela evolução para neoplasia hepática é a carga viral do VHB (11). Chen e colaboradores demonstraram que os pacientes com carga viral alta apresentaram risco de 11,2 vezes de desenvolver CHC em relação aos pacientes com carga viral indetectável. Além disso, mesmo os pacientes com carga viral baixa apresentaram tendência a maior mortalidade (11). O mesmo também ocorreu em relação à mortalidade por cirrose: foi 1,5 vezes maior nos com carga viral baixa e 15,2 vezes maior nos com carga viral alta, em relação aos pacientes com carga viral indetectável (11). Esse último dado é relevante na medida em que reforça a necessidade de tratamento imediato de pacientes com cirrose e carga viral detectável.

O tratamento do VHB com agentes antivirais, bem como as estratégias de prevenção dessa infecção através de campanhas de vacinação populacional, são ações cruciais para a redução do número e da gravidade dos casos de hepatopatia crônica e, principalmente, CHC. Ilustrando esse cenário, podemos citar o exemplo de Taiwan que, após iniciar campanha de vacinação dos recém-nascidos contra o VHB, apresentou quedas na taxa de infecção pelo VHB de 10 a 17% para 0,7 a 1,7% e na taxa de incidência de CHC em 80% (12,13).

1.2.2 Hepatite C crônica

A maioria dos casos de CHC em países desenvolvidos é atribuída à infecção crônica pelo VHC. Tendo o desenvolvimento da cirrose como passo intermediário no desenvolvimento do CHC, estima-se que essa infecção aumente o risco dessa neoplasia em cerca de 17 vezes; esse risco é ainda maior quando outros fatores estão presentes em associação com o VHC: etilismo, coinfeção pelo VHB, diabetes mellitus (DM), idade avançada, raça negra e tabagismo (2).

A grande maioria dos portadores de infecção crônica pelo VHC são assintomáticos. Dessa forma, é necessário um rastreamento da infecção com exame sorológico, principalmente nos pacientes de alto risco para sua aquisição: usuários de drogas injetáveis, indivíduos submetidos a transfusões sanguíneas prévias ao ano de 1994, transplantados de órgãos sólidos, pacientes em hemodiálise, profissionais da saúde, recém-nascidos de mães infectadas pelo VHC e os indivíduos da geração “*baby boomers*” (2,14,15).

O tratamento da infecção pelo VHC foi revolucionado recentemente com os DAAs (agentes antivirais de ação direta), possibilitando que os pacientes infectados sejam tratados com medicamentos via oral, com baixas taxas de eventos adversos e com altas taxas de cura (95-98%) (14). Tendo em vista a relativa facilidade no tratamento atual do VHC, ressalta-se a importância das campanhas para rastreamento e diagnóstico da infecção, possibilitando seu tratamento precoce, a fim de prevenir a progressão para cirrose hepática e minimizando os danos e custos relacionados a esta condição e ao possível desenvolvimento de CHC nessa população (16). Além disso, o tratamento com DAAs aumenta a sobrevivência dos pacientes com CHC e hepatite C (17).

1.2.3 Doença hepática esteatótica associada ao metabolismo

A *MASLD* engloba um espectro de alterações que compreendem a esteatose hepática, a *MASH* (esteato-hepatite associada ao metabolismo) e a cirrose. O paciente pode desenvolver CHC em qualquer estágio da evolução da doença. Essa patologia representa a manifestação hepática da síndrome metabólica, que envolve também a obesidade, a dislipidemia e o DM (18).

A *MASLD* está se tornando a principal causa de doença hepática mundialmente, tanto devido às medidas de prevenção e tratamento mais eficazes das infecções pelo VHB e VHC, quanto devido à epidemia mundial de obesidade (6). Os pacientes com síndrome metabólica apresentam risco relativo aumentado para o desenvolvimento de CHC (19), ao passo que o DM configura como um dos principais fatores de risco isolado para o desenvolvimento dessa neoplasia, com risco relativo entre 2,0 e 2,5 (20).

Enquanto os estudos clínicos randomizados em busca de um tratamento para a *MASLD* demonstram resultados conflitantes, a estratégia adequada para reduzir a

incidência dessa patologia e, conseqüentemente suas complicações, como o desenvolvimento de CHC, consiste na mudança do estilo de vida. Os pacientes devem ser orientados a adotar mudanças dietéticas, a praticar atividade física periodicamente e a reduzirem seu peso corporal, em pelo menos 10% (21,22). O consenso brasileiro sugere o tratamento de pacientes com *MASH* com pioglitazona, agonistas do receptor GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1) (liraglutida e semaglutida) e, em casos selecionados, cirurgia bariátrica (23).

1.2.4 Doença hepática alcoólica

A doença hepática alcoólica (DHA) é uma das causas mais prevalentes de doença hepática no mundo. A doença é causada pelo consumo crônico de álcool excedendo o limite de dose diária segura, que varia de paciente para paciente, conforme sexo, altura, peso, composição corporal e fatores genéticos (24,25). O consumo de álcool, acima de 40g/dia, por um período sustentado de anos, acarreta um maior risco de progressão para DHA, embora isso também possa ser observado com taxas de consumo menores (26).

De forma semelhante ao *MASLD*, a DHA evolui em diferentes fases de dano hepático, iniciando pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos (esteatose), que pode evoluir para inflamação e balonização hepatocitária (esteato-hepatite). Mantida a agressão hepática, pode haver evolução para fibrose e cirrose, com posterior aumento no risco de desenvolvimento de CHC (25). É válido ressaltar que, além dessa evolução crônica e progressiva, os pacientes podem apresentar períodos de agudização da doença, na forma de hepatite alcoólica, secundárias a episódios de libação alcoólica, em que o prognóstico pode ficar severamente comprometido e as opções terapêuticas limitadas (27).

1.2.5 Outras etiologias de hepatopatia crônica

Outras etiologias de doença hepática menos frequentes, mas que podem apresentar a evolução para cirrose, com conseqüente aumento no risco de CHC, são: hepatite autoimune, colangite esclerosante primária, colangite biliar primária, hemocromatose e doença de Wilson.

A hepatite autoimune é uma doença hepatocelular crônica causada pela perda de tolerância aos autoantígenos hepatoespecíficos. A etiologia não é bem definida, mas sabe-se da importância da predisposição imunogenética associada com a presença de gatilhos ambientais (28). Sua evolução clínica normalmente é branda e progressiva, sendo uma causa rara de insuficiência hepática aguda; no entanto, a evolução para cirrose é comum, sendo uma causa de CHC (28).

A colangite esclerosante primária é uma doença hepática colestática crônica caracterizada por injúria ductal intra- e extra-hepática, que culmina em fibrose e colestase progressivas, aumentando o risco de disfunção hepatocelular, cirrose e CHC (29).

A hemocromatose e a doença de Wilson são distúrbios de acúmulo de ferro e cobre, respectivamente, no parênquima hepático. O excesso de ferro hepático pode ocorrer a partir de um distúrbio genético primário, a hemocromatose hereditária, ou a partir de uma condição secundária, como administração iatrogênica excessiva de ferro, condições hematológicas (eritropoiese ineficaz), transfusões de sangue múltiplas, entre outros (30–32).

1.2.6 Toxinas ambientais

Embora menos comuns em nosso meio, algumas toxinas ambientais estão relacionadas ao desenvolvimento do CHC: aflatoxina, arsênico inorgânico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, solventes orgânicos (tolueno e xileno). A regulamentação das políticas de descarte de resíduos industriais, bem como o uso adequado de equipamentos de proteção individual em pessoas expostas, constitui a principal forma de prevenção desse risco (2).

1.3 RASTREAMENTO

A eficácia do rastreamento depende de algumas variáveis, como a incidência do CHC em determinada região, a disponibilidade de métodos diagnósticos eficazes e com custo aceitável e a disponibilidade de tratamentos efetivos. Quando esse cenário é possível, o rastreamento deve ser implementado com o objetivo de reduzir a mortalidade relacionada à doença, o que pode ser obtido apenas com o diagnóstico precoce (33).

A definição da população-alvo para o rastreamento de qualquer doença deve levar em conta dois fatores principais, que são a incidência da patologia naquele determinado grupo de pessoas e a possibilidade de realização de tratamentos efetivos. Em relação ao primeiro, a prevalência dessa doença é alta, a ponto de justificar ações de rastreamento na população com cirrose. Em relação ao segundo, atualmente as opções para tratamento curativo vem aumentando progressivamente. Neste sentido, o diagnóstico precoce da neoplasia também pode evitar a descompensação da cirrose. Nos pacientes com hepatopatia descompensada a única possibilidade terapêutica é o transplante hepático (34,35).

Dados demonstram diferentes taxas de sobrevida a partir do momento do diagnóstico do CHC ao redor do mundo, apontando como principal causa para essa diferença a falta de programas de rastreamento (3).

1.3.1 Pacientes cirróticos

Os estudos de custo-efetividade indicam o rastreamento do CHC em pacientes com cirrose e taxas de incidência maiores que 1,5% ao ano, independentemente da etiologia da doença hepática (36). Duas ressalvas são válidas nesse contexto: 1) não submeter à rastreamento os pacientes com doença hepática crônica avançada não candidatos ao transplante hepático, uma vez que as outras modalidades de tratamento disponíveis não podem ser indicadas a esses pacientes pelo comprometimento da função hepática e/ou sistêmica; e 2) embora seja intuitivo cessar o rastreamento em pacientes com idade muito avançada, não há um limite de corte de idade bem estabelecido na literatura, de forma que cabe ao médico avaliar o paciente globalmente e definir pela continuidade ou não do *screening* (37).

1.3.2 Pacientes não cirróticos

Pacientes com diagnóstico de infecção crônica pelo VHB e com *MASLD* podem evoluir para CHC mesmo sem apresentar cirrose. Este risco é menor quando comparado aos pacientes com cirrose, mas maior que o risco da população em geral (4–6). Na população cronicamente infectada pelo VHB, estima-se que uma incidência de 0,2% ao ano de CHC já justifique as políticas de rastreamento (38,39).

Por sua vez, a *MASLD* engloba um espectro muito amplo de pacientes, desde os pacientes com esteatose simples, passando pelos pacientes com diferentes graus de inflamação e fibrose do parênquima hepático. Acredita-se que cerca de metade dos casos de CHC relacionados à *MASLD* ocorra no contexto da ausência de cirrose; no entanto, a incidência de CHC nessa população, considerando-se a alta prevalência da *MASLD* no mundo, é insuficiente para justificar políticas públicas de rastreamento. Outro fator limitante é a obesidade, que reduz de forma considerável a eficácia do principal método de rastreio, a ultrassonografia (US). O rastreamento com tomografia computadorizada (TC) ou com ressonância magnética (RM) pode ser realizado, mas não sendo justificado do ponto de vista econômico (40,41). Portanto, atualmente o rastreamento é recomendado somente aos pacientes com cirrose ou com fibrose avançada (42).

Os pacientes com diagnóstico de infecção crônica pelo VHC sem cirrose, mas com fibrose avançada (F3), também apresentam risco aumentado em relação à população geral de desenvolver CHC. Dessa forma, o rastreamento deve ser iniciado já nessa fase da doença, devendo o mesmo ser mantido mesmo após a cura viral (43).

1.3.3 Métodos de rastreamento

O rastreamento deve ser feito a partir do uso de exames de imagem e de marcadores tumorais séricos. Em relação ao primeiro, o exame mais utilizado é a US, sendo que essa apresenta capacidade de detectar o CHC antes de ele ser clinicamente perceptível em 94% dos casos e de diagnosticá-lo de forma precoce em 63% dos casos (44). Além de ser um exame não invasivo, a US é amplamente disponível, possui baixo custo e sua realização é facilmente aceita pelo paciente. No entanto, o aspecto negativo do exame é o fato de ser examinador dependente e, para um adequado *screening* do CHC, é recomendável que o exame seja realizado por um médico com experiência em US de fígado com cirrose. O uso de US contrastada não parece aumentar a acurácia de detecção de CHC precoce (44,45).

Exames de imagem como TC e RM não são custo-eficazes no rastreamento do CHC, devido ao custo, à exposição à radiação e à necessidade do uso de contraste (46). Dessa forma, essas modalidades de imagem devem ficar restritas aos pacientes com limitações no uso da US, como obesos, grande quantidade de interposição

gasosa nos cólons e pacientes com deformidades da parede tóraco-abdominal. Protocolos de RM abreviada podem ser considerados nesse contexto (47).

Em relação aos testes sorológicos, destacam-se a alfa-fetoproteína (AFP), a des-gama-carboxi protrombina (DCP), a razão AFP glicosilada/AFP total, a alfa-fucosidase, o glipican, entre outros. Embora a AFP seja o teste sorológico mais usado, ela apresenta uma performance de rastreamento apenas razoável. Quando seu uso é combinado com a US, a *performance* diagnóstica recebe um incremento de apenas 6-8% (48). As principais razões para essa *performance* razoável da AFP são o fato de o exame poder estar elevado em condições inflamatórias e reduzido em tumores pequenos. Dessa forma, as evidências não são robustas em corroborar o uso combinado da US com a AFP no rastreamento do CHC precoce. Por outro lado, metanálise recente demonstrou boa acurácia diagnóstica do CHC com pontos de corte de AFP de 400ng/mL (49). Em relação aos demais marcadores sorológicos, além de apresentarem pouca aplicabilidade clínica atualmente, a maioria das evidências de seu uso destina-se ao diagnóstico e ao prognóstico do CHC e não ao rastreamento (50).

De uma forma geral, a maioria das evidências suportam o rastreamento do CHC com o uso isolado da US, principalmente em condições de inflamação hepática ativa, situação na qual os níveis de AFP tendem a se elevar, gerando resultados falso-positivos e contribuindo para investigações adicionais desnecessárias com custos elevados não justificados (44,51). No entanto, é preciso ressaltar a metanálise recente previamente citada que demonstrou boa acurácia diagnóstica no rastreamento de CHC associando o uso de AFP com valor de corte de 400ng/mL, com alta sensibilidade e especificidade para esses valores, sugerindo então o uso combinado de US e AFP no rastreamento (49). Essas recomendações também foram incorporadas pelas principais sociedades para o estudo das doenças hepáticas (33,52).

1.3.4 Intervalo de rastreamento

O intervalo ideal de rastreamento deve-se basear na incidência do tumor e na sua taxa de crescimento. Dessa forma, é razoável estipular a frequência de rastreamento semestral, uma vez que em um intervalo menor os estudos não

demonstraram benefício clínico e em um intervalo maior a probabilidade de diagnóstico de CHC precoce reduz (53–56).

1.4 DIAGNÓSTICO

No contexto do diagnóstico do CHC em pacientes com cirrose, os exames de imagem contrastados dinâmicos (TC e RM) permitem o diagnóstico diferencial dessa neoplasia, bem como o estadiamento da mesma. O diagnóstico do CHC por imagem é baseado no arranjo vascular peculiar dessa neoplasia durante as suas diferentes fases de carcinogênese, associada com uma alta probabilidade pré-teste de CHC na população com cirrose; no entanto, é válido lembrar que a incidência de colangiocarcinoma intra-hepático e tumor misto (colangiocarcinoma-CHC) também é aumentada nesse grupo de pacientes (57,58). Considerando que a análise do padrão vascular é um dos pilares cruciais para o diagnóstico da neoplasia, o uso de contraste nos exames dinâmicos torna-se uma obrigatoriedade, a fim de verificar os fenômenos de *wash-in* e *wash-out* (59).

1.4.1 Hepatocarcinogênese e classificação dos macro-nódulos

A hepatocarcinogênese compreende quatro estágios: macro-nódulo regenerativo, nódulo displásico de baixo grau, nódulo displásico de alto grau e CHC; nessa última etapa, os CHCs pequenos (menores que 2cm) podem ainda ser subdivididos em precoce (aparência nodular mal delimitada e tumor bem diferenciado do ponto de vista histológico) e avançado (aparência nodular distinta e tumor moderadamente diferenciado com invasão microvascular frequente) (58,60).

Os nódulos displásicos de baixo grau apresentam um leve acréscimo na densidade celular, sem atipias citológicas. Já os de alto grau, apresentam atipias citológicas e/ou arquiteturais, mas o grau de atipia é insuficiente para classificá-los como CHC; nesses nódulos, o grau de densidade celular tem aumento maior de duas vezes em relação ao parênquima hepático adjacente e apresenta um padrão macrotrabecular (58,60).

Como citado anteriormente os CHCs precoces possuem aparência nodular mal delimitada e podem ser caracterizados por diferentes combinações dos seguintes

achados histológicos: 1) aumento da densidade celular em mais de duas vezes com aumento na razão núcleo/citoplasma e padrão trabecular irregular; 2) tratos portais intratumorais; 3) padrão pseudoglandular; 4) esteatose; e 5) número variável de artérias não pareadas. Cabe salientar que a maioria dessas características também pode estar presente nos nódulos displásicos de alto grau, sendo que o diagnóstico diferencial desses com os CHCs precoces residem na presença de invasão estromal dos últimos (58,60).

Uma vez que a hepatocarcinogênese é um processo contínuo e gradual, vários graus de sobreposição de características histológicas podem ser observados, e o fenômeno de um nódulo com áreas focais com características histológicas mais avançadas (padrão nódulo em nódulo) não é infrequente (58,60).

1.4.2 Etapas do suprimento sanguíneo intranodular

Em relação ao suprimento sanguíneo arterial intranodular, o mesmo pode ser dividido em quatro fases, a saber: tipo I (nódulo isodenso em relação ao parênquima adjacente, indicando fluxo arterial intranodular preservado); tipo II (nódulo hipodenso, indicando fluxo arterial intranodular reduzido); tipo III (parte do nódulo com área hiperdensa, indicando fluxo arterial intranodular parcialmente aumentado); e tipo IV (nódulo hiperdenso, indicando fluxo arterial intranodular aumentado) (58).

O padrão de fluxo arterial contribui para a definição diagnóstica, sendo o tipo I favorável ao diagnóstico de nódulo displásico de baixo grau e CHC precoce; o tipo II, nódulo displásico de alto grau e CHC precoce; o tipo III, CHC bem diferenciado; e o tipo IV, CHC moderadamente ou pouco diferenciado (58).

Já em relação ao suprimento sanguíneo portal intranodular, o mesmo também pode ser dividido em quatro fases: tipo A (nódulo isodenso em relação ao parênquima hepático adjacente, indicando fluxo portal preservado dentro do nódulo); tipo B (nódulo discretamente hipodenso, indicando fluxo portal reduzido dentro do nódulo); tipo C (parte do nódulo com área hipodensa, indicando fluxo portal intranodular parcialmente ausente); e tipo D (nódulo hipodenso, indicando ausência de fluxo portal) (58).

De forma análoga ao fluxo arterial, a caracterização das fases do fluxo portal também permite correlação dos achados de imagem com o provável diagnóstico histológico, sendo que o tipo A torna mais provável o diagnóstico de nódulo displásico;

o tipo B, CHC precoce; o tipo C, CHC bem diferenciado; e o tipo D, CHC moderadamente ou pouco diferenciado (58).

Dessa forma, constata-se que a medida em que a hepatocarcinogênese progride, o fluxo sanguíneo portal torna-se progressivamente reduzido, ao passo em que o fluxo arterial aumenta devido ao suprimento arterial anormal decorrente da angiogênese tumoral. Cabe salientar que as etapas da carcinogênese são graduais e progressivas e que é frequente, dessa forma, a presença de diferentes padrões vasculares em um mesmo nódulo (58).

1.4.3 Performance diagnóstica da ecografia contrastada (USc)

Antes do uso dos novos critérios diagnósticos de CHC, o uso da ecografia contrastada era questionável, considerando que cerca de 3-5% dos novos nódulos em fígado cirrótico correspondem a colangiocarcinoma intra-hepático e que essa modalidade de imagem demonstrava ser insuficiente para este diagnóstico diferencial (61,62). Com o advento dos novos critérios ecográficos para o diagnóstico de CHC (wash-out tardio acima de 60 segundos e de grau leve), a ecografia contrastada melhorou sua capacidade de identificação de lesões hepáticas malignas não-CHC (63).

Com a adoção dos novos critérios, o valor preditivo positivo para diagnóstico de CHC é de 99%, com apenas um pequeno decréscimo na sensibilidade em relação aos critérios antigos (67% para 62%) (64). Em um estudo multicêntrico prospectivo, a especificidade diagnóstica da USc foi de 92,9%, comparada com 76,8% da TC e 83,2% da RM, para lesões de 10-20mm (65). Além disso, em um cenário de primeiro exame de TC ou RM inconclusivo, o USc como segunda modalidade de imagem apresenta a mais alta especificidade com apenas um pequeno decréscimo na sensibilidade para nódulos entre 10-20mm (65).

Em relação à sensibilidade diagnóstica, contudo, a TC e a RM demonstram superioridade, especialmente para nódulos de 10-20mm (66). Outros argumentos contrários à utilização do USc em larga escala consistem na dificuldade da revisão de imagens obtidas em diferentes centros e na desvantagem custo-benefício, uma vez que diagnosticado o CHC implica na realização de TC ou RM – exames obrigatórios no estadiamento. Dessa forma, o USc ganha destaque em pacientes com

contraindicações a realização de TC e RM ou quando os resultados desses últimos são inconclusivos para o diagnóstico de CHC (67).

1.4.4 Performance diagnóstica dos exames de imagem dinâmicos (TC e RM)

A maioria dos estudos demonstra uma maior sensibilidade da RM em relação à TC no diagnóstico de CHC, com uma especificidade da RM que varia de 85-100%. No entanto, esses números variam conforme o tamanho do nódulo e a RM parece ser superior no diagnóstico de lesões com dimensões reduzidas (inferior a 2cm) (68,69).

Estudos que comparam exames de imagem com a avaliação histopatológica do explante, demonstram que a sensibilidade dos exames de imagem é inferior (69). Um estudo multicêntrico prospectivo demonstrou sensibilidade e especificidade de 71,6% e 93,6% para a TC, respectivamente, e de 72,3% e 89,4% para a RM, para o diagnóstico de lesões entre 20-30mm. Quando avaliados os nódulos entre 10-20mm, a sensibilidade de ambos os métodos reduz de forma importante, ficando em torno de 55% (65).

Estudos comparando a acurácia diagnóstica entre TC e RM com contraste hepato-específico demonstram que esse último exame apresenta maior sensibilidade com a mesma especificidade, sendo essa diferença de sensibilidade mais pronunciada em lesões de dimensões reduzidas (70,71).

1.4.5 LI-RADS

A classificação de LI-RADS (*Liver Imaging Reporting And Data System*) é um sistema para padronizar a terminologia, interpretação e confecção de laudos dos exames de imagem dinâmicos, objetivando melhorar a comunicação, o atendimento ao paciente e a produção de pesquisas uniformes sobre CHC. Essa classificação foi desenvolvida por um comitê multidisciplinar de radiologistas e endossada pela *American College of Radiology (ACR)* (72). Ela foi projetada para ser usada em pacientes de alto risco para CHC, ou seja, pacientes com cirrose e/ou história de CHC atual ou prévio. Dessa forma, o uso dessa classificação deve ser evitado em outros pacientes de menor risco, como pacientes sem os fatores de risco acima citados e pacientes menores de 18 anos (72,73).

A classificação de LI-RADS v.2018 engloba 6 grandes categorias de diagnóstico, sendo elas: 1) LR-NC (não categorizável); 2) LR-1 (lesão definitivamente benigna); 3) LR-2 (lesão provavelmente benigna); 4) LR-3 (lesão com probabilidade intermediária de malignidade); 5) LR-4 (lesão provavelmente CHC); 6) LR-5 (lesão definitivamente CHC)); 7) LR-M (lesão provavelmente ou definitivamente maligna, não necessariamente CHC); e 8) LR-TIV (lesões com invasão vascular tumoral) (72).

Para que um nódulo possa ser classificado em uma dessas categorias diagnósticas, são avaliados três critérios: 1) hiperrealce na fase arterial (*wash-in*); 2) tamanho do nódulo; e 3) critérios principais (*wash-out*, pseudocápsula e/ou crescimento acima do limiar) (ver figura 1). Existem ainda os critérios auxiliares (ver figura 2), que podem ajudar o radiologista nos casos de nódulos com características limítrofes entre uma categoria diagnóstica e outra. Nessas situações, um nódulo pode ser estratificado em uma categoria maior ou menor que a categoria inicialmente descrita, a depender da presença desses critérios auxiliares. Contudo, esses critérios auxiliares não permitem a classificação de um nódulo limítrofe como LI-RADS 5, de forma que um nódulo só vai receber essa classificação quando preencher os critérios clássicos acima elencados (72).

Já em relação às categorias de resposta ao tratamento, destacam-se 4 divisões: 1) LR-TR não avaliável (lesão previamente tratada, mas não sendo possível avaliar a resposta); 2) LR-TR não viável (lesão previamente tratada e provavelmente ou definitivamente não viável); 3) LR-TR indefinido (lesão previamente tratada e com viabilidade indefinida); e 4) LR-TR viável (lesão previamente tratada e provavelmente ou definitivamente viável) (72).

Figura 1. Critérios diagnósticos LI-RADS v2018. (72)**Tabela diagnóstica TC/RM**

Hiperrealce na fase arterial (HRFA)		Sem HRFA		HRFA não em halo		
Tamanho do achado (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Conte número de critérios principais: • "Lavagem" não periférica • "Cápsula" com realce • Crescimento acima do limiar	Zero	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Um	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Dois	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

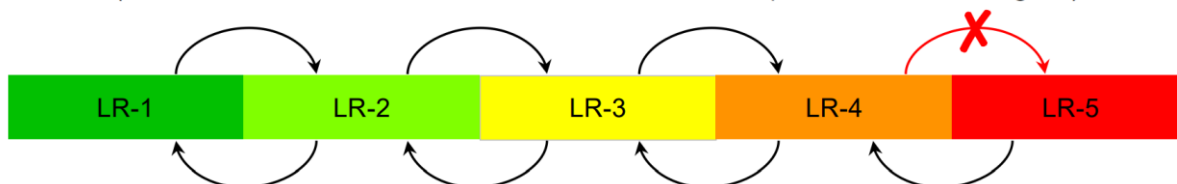


Achados nesta "célula" são categorizados de acordo com um critério principal adicional:

- LR-4 - se "cápsula" com realce.
- LR-5 – se "lavagem" não periférica OU crescimento acima do limiar

Figura 2. Critérios diagnósticos auxiliares LI-RADS v2018. (72)

Um ou mais critérios auxiliares favorecendo malignidade: elevar em 1 categoria até LR-4
(Ausência desses critérios auxiliares não deve ser usada para rebaixar de categoria)



Um ou mais critérios auxiliares favorecendo benignidade: rebaixar em 1 categoria
(Ausência desses critérios auxiliares não deve ser usada para elevar de categoria)

Se existirem critérios auxiliares conflitantes (i.e., um ou mais favorecendo malignidade e um ou mais favorecendo benignidade):
Não ajuste a categoria

Critérios auxiliares favorecendo malignidade

Favorecendo malignidade em geral, não específico para CHC

- Visibilidade no US como nódulo distinto
- Crescimento abaixo do valor limiar
- Restrição à difusão
- Hiperintensidade leve a moderada em T2
- Realce em coroa
- Lesão sólida poupada de gordura
- Lesão sólida poupada de ferro
- Hipointensidade na fase de transição
- Hipointensidade na fase hepatobiliar

Favorecendo o diagnóstico específico de CHC

- "cápsula" sem hiperrealce
- Nódulo-em-nódulo
- Arquitetura em mosaico
- Focos hemáticos na lesão
- Gordura na lesão, maior que no fígado adjacente

Critérios auxiliares favorecendo benignidade

- Tamanho estável > 2 anos
- Redução de tamanho
- Realce semelhante ao *pool* sanguíneo
- Vasos não distorcidos
- Ferro na lesão, maior que no fígado adjacente
- Acentuada hiperintensidade em T2
- Isointensidade na fase hepatobiliar

1.4.6 Diagnóstico de CHC em paciente não cirrótico

As características de imagem do CHC em paciente não cirrótico não diferem daqueles com cirrose. Entretanto, nesta população, é mais comum diagnosticar lesões grandes, uma vez que esses pacientes não participam de programa de rastreamento. Além disso, a especificidade dos exames de imagem tende a ser menor em pacientes não cirróticos. Dessa forma, torna-se necessário indicar biópsia neste subgrupo de pacientes (74,75).

1.4.7 Diagnóstico histopatológico

A realização da biópsia de nódulos hepáticos para o estudo histopatológico apresenta especificidade próxima a 100%, ao passo que a sensibilidade do método varia de acordo com algumas condições: localização e tamanho do nódulo, grau de diferenciação do tumor, expertise do médico que realiza a biópsia e expertise do patologista (60,76).

Em relação aos riscos da biópsia de nódulos hepáticos, os principais são o sangramento pós-biópsia e o risco de implantação de células tumorais no trajeto da agulha. Em centros com prática na realização desse procedimento, as taxas de complicação são ínfimas e, quando presentes, passíveis de manejo sem alteração considerável do desfecho clínico do paciente. Os casos de implante de células tumorais no trajeto de biópsia podem ser manejados com excisão ou radiação local, sem afetar os desfechos e a sobrevida do paciente (77). Já os casos de sangramento, em sua vasta maioria são autolimitados e sem repercussão clínica; quando presente um sangramento mais importante, o mesmo costuma responder bem às medidas clínicas para tratamento de discrasias sanguíneas, sem a necessidade de abordagem adicional (78).

O diagnóstico diferencial das lesões nodulares hepáticas é feito através da coloração de hematoxilina e eosina (HE), bem como da coloração de reticulina; contudo, nos casos de tumores pouco diferenciados ou tumores mistos (p. ex. CC-CHC), o uso de marcadores imunohistoquímicos é fundamental no diagnóstico (74).

Embora sejam reconhecidos diferentes subtipos de CHC definidos pela análise morfomolecular, essa subdivisão, atualmente, não tem grande impacto clínico na tomada de decisão terapêutica. Cabe salientar, porém, que a maioria dos estudos clínicos randomizados acaba por excluir de suas análises a variante fibrolamelar do CHC (79,80).

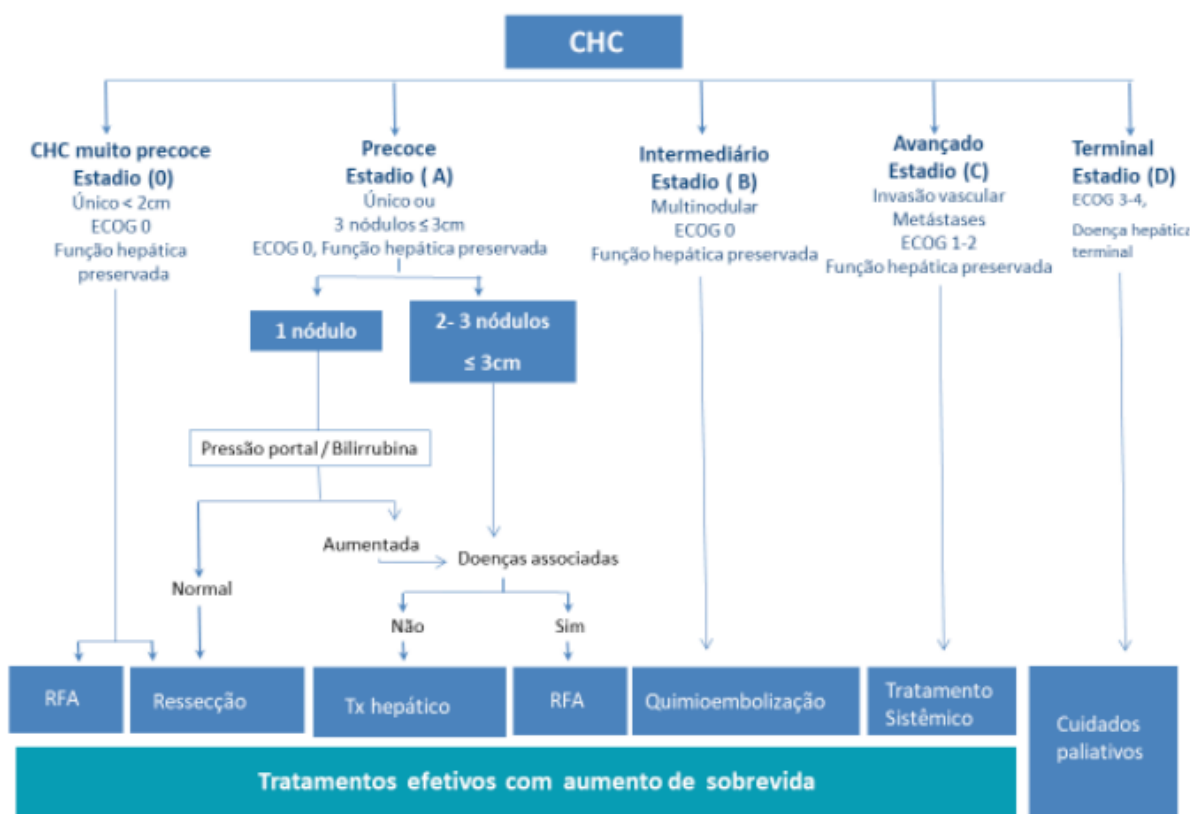
Como demonstrado anteriormente, a hepatocarcinogênese é um processo contínuo e que evolui com sobreposição de fases. Sendo assim, a distinção entre nódulos displásicos e CHC pode ser um desafio diagnóstico. Essa diferenciação se baseia em parâmetros absolutos (invasão vascular e do estroma) e relativos (desarranjo trabecular, aumento da razão núcleo/citoplasma), devendo ser complementada a análise com marcadores imunohistoquímicos de transformação maligna, como o HSP70 (*heat shock protein 70*), GPC3 (glicpican 3) e GS (glutamina sintetase) (79,81,82). Esses marcadores apresentam sensibilidade e especificidade de aproximadamente 70% e 100% no diagnóstico (82). A imuno-histoquímica para demonstrar neovascularização contribui com informações adicionais.

Além disso, o estudo imunohistoquímico permite identificar marcadores de pior prognóstico, como a citoqueratina 19 (CK19), por exemplo (83). Estudos nesse contexto, buscando determinar assinaturas genéticas para os diferentes tipos de CHC, demonstram potencial na condução de tratamento e na análise prognóstica dos pacientes. Outra avaliação promissora é a análise de marcadores moleculares como preditores de resposta clínica e prognóstico (84).

1.4.8 Abordagem prognóstica e terapêutica

A abordagem prognóstica e terapêutica é influenciada por alguns fatores, dentre eles o tamanho e a localização do nódulo, o estadiamento da cirrose subjacente, o status clínico geral do paciente, os padrões presentes nos exames de imagem, a expertise da equipe médica e as opções de tratamento disponíveis no serviço.

Figura 3. Abordagem prognóstica e terapêutica do CHC



1.5 ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

O CHC ocorre normalmente em pacientes com cirrose, tornando essa neoplasia única no sentido que seu prognóstico depende tanto do estadiamento da doença oncológica propriamente dita, quanto do grau de comprometimento da função hepatocelular, a qual é um importante limitador na terapêutica desses pacientes (2).

Uma vez estabelecido o diagnóstico do CHC, a avaliação prognóstica desses pacientes é crucial, a fim de permitir a melhor modalidade de tratamento para cada paciente, maximizando os resultados de sobrevida. Dessa forma, os sistemas de estadiamento para decisão clínica devem levar em conta o *burden* tumoral, o grau de função hepática e a performance status do paciente. Atualmente, o sistema BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) é o mais utilizado nos países ocidentais para predição prognóstica e escolha terapêutica. Nesse sistema, os pacientes são classificados em 5 estágios prognósticos, abaixo descritos (85).

1.5.1 BCLC estágio 0 (CHC muito precoce)

Definido pela presença de tumor único e menor que 2cm, sem invasão vascular ou nódulos satélites, em paciente com boa performance status e função hepática preservada (85). A ablação por radiofrequência ou micro-ondas é a primeira escolha no caso de pacientes com hipertensão portal ou não candidatos ao transplante hepático, sendo também uma opção terapêutica em pacientes sem hipertensão portal (85).

1.5.2 BCLC estágio A (CHC precoce)

Definido pela presença de tumor único maior que 2cm ou até três tumores menores que 3cm, em paciente com bom *performance status* e função hepática preservada (85). As opções terapêuticas disponíveis incluem o transplante hepático, a ressecção cirúrgica e a ablação por radiofrequência ou micro-ondas, com taxas de sobrevida em 5 anos em torno de 50 a 70% (86). Nesse estágio, o status tumoral é definido pelo tamanho do nódulo principal e pela multicentricidade da lesão (nódulo único x três nódulos), sendo que ambas as características devem ser elencadas na decisão do método terapêutico. Para nódulos únicos em pacientes sem hipertensão portal clinicamente significativa e sem descompensação prévia, a ressecção é preferível. Cabe salientar ainda que, quando possível, o transplante tem caráter curativo tanto do CHC como da doença hepática de base. Não sendo o paciente candidato ao transplante hepático, deve-se então considerar os métodos de ablação local (86).

1.5.3 BCLC estágio B (CHC intermediário)

Definido pela presença de tumor multinodular sem invasão vascular ou metástases extra-hepáticas, em paciente com boa performance status e função hepática preservada (85). A sobrevida média estimada em pacientes não tratados é de cerca de 16 meses (87). A quimioembolização transarterial (TACE) é considerada o tratamento de primeira linha para esses pacientes, permitindo uma sobrevida média de 40 meses em pacientes bem selecionados (88).

1.5.4 BCLC estágio C (CHC avançado)

Definido pelos pacientes com invasão macrovascular ou metástases extra-hepáticas, com função hepática preservada e performance status relativamente preservada (85). Esses pacientes são candidatos a terapias sistêmicas, sendo que o prognóstico desse grupo tem melhorado com os avanços terapêuticos recentes (85,87).

1.5.5 BCLC estágio D (CHC terminal)

Definido pelos pacientes com neoplasia metastática com função hepática comprometida e com status clínico extremamente prejudicado (85). Com sobrevida média estimada de 3-4 meses, esses pacientes são candidatos a tratamento paliativo (89).

1.6 TRATAMENTO

1.6.1 Ressecção cirúrgica

O tratamento cirúrgico do CHC é a modalidade terapêutica com os bons desfechos quando aplicadas em pacientes bem selecionados, com uma taxa de sobrevida em 5 anos variando de 60-80% (33). Embora animadora, essa forma de tratamento é indicada apenas para tumores em estágios iniciais, quando o paciente é diagnosticado precocemente.

A ressecção de um tumor hepático em um paciente não cirrótico tende a apresentar melhores resultados quando comparada à ressecção em cirróticos. No entanto, alguns fatores podem impactar nos resultados, como as comorbidades do paciente; esse fato é especialmente verdadeiro no cenário da *MASLD* e da síndrome metabólica, onde a ressecção em pacientes não cirróticos apresenta um perfil de risco semelhante ao encontrado em pacientes cirróticos de uma forma em geral (90,91).

Já em relação a ressecção de um tumor hepático em um paciente cirrótico, a mesma deve obedecer a alguns critérios com o intuito de maximizar os resultados e diminuir o risco de descompensação pós-operatória. Sendo assim, o paciente ideal para ser submetido à ressecção apresenta tumor único, com função hepática preservada, sem hipertensão portal e contagem de plaquetas superior a 100.000/mL

(90). Embora atualmente o tratamento cirúrgico não se limite exclusivamente a esse cenário, um consenso sobre critérios expandidos de ressecção ainda não é amplamente aceito; assim sendo, é importante considerarmos três variáveis na eleição do tratamento cirúrgico para determinado paciente: avaliação da função hepática, da hipertensão portal e extensão da hepatectomia.

Em relação a avaliação da função hepática, diversos scores têm sido propostos, sendo os principais a classificação de Child-Pugh, o MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), o MELDNa (MELD sódio) e o grau de rigidez hepática, sendo que esse último demonstra um risco aumentado de falência hepática pós-ressecção em pacientes que apresentam valores acima de 12-14kPa (92,93). A avaliação do grau de hipertensão portal também é um fator prognóstico, tendo relevância quando o gradiente de pressão portal é maior que 10mmHg (hipertensão portal clinicamente significativa) (94). Por fim, a avaliação da extensão da hepatectomia depende de algumas características intrínsecas ao tumor, como o tamanho e a localização do nódulo e a presença de nódulos satélites. A partir dessas informações, é possível programar uma cirurgia convencional ou uma cirurgia minimamente invasiva, com objetivo de poupar parênquima hepático. O volume de fígado remanescente pode ser calculado com o auxílio de softwares de TC ou RM, auxiliando na elaboração do plano cirúrgico (95,96). É válido destacar ainda que, além dessas variáveis, todas referentes ao fígado, é importante considerar o status global do paciente, seu risco cirúrgico e suas comorbidades. Considerando todos esses aspectos, a decisão terapêutica por uma equipe multidisciplinar mostrou melhora nos índices de sobrevida (97).

1.6.2 Transplante hepático

O transplante hepático é a terapia curativa com melhores índices de sobrevida, pois além de curar a neoplasia, trata a doença de base (cirrose) (98). A seleção adequada de pacientes é fundamental, principalmente se considerada a escassez de órgãos e o risco de transplante fútil. Nesse sentido, vários critérios foram propostos, sendo que atualmente o mais aceito persiste sendo o Critério de Milão (tumor único até 5cm ou três tumores com até 3cm cada) (99). Os desfechos são piores quando este critério não é respeitado; no entanto, é possível realizar o *down-staging* de pacientes que estão além dos Critérios de Milão (100).

Crítérios expandidos para a seleção dos pacientes tem sido estudados e utilizados em alguns serviços, tentando aumentar o número de pacientes aptos a essa modalidade terapêutica, sem comprometer os desfechos clínicos. Nesse sentido, os principais critérios expandidos aceitos atualmente por alguns serviços são: 1) Critério de São Francisco (UCSF: nódulo único menor ou igual a 6,5 cm ou 2-3 nódulos menores ou iguais a 4,5cm e diâmetro tumoral total menor ou igual a 8cm); 2) Critério *Up-to-7* (a soma do tamanho do maior tumor com o número de nódulos tumorais não pode ultrapassar 7); 3) Critério de volume tumoral total + AFP (o volume total tumoral deve ser menor que 115cm³ e o valor de AFP deve ser menor que 400ng/mL); e 4) Critério AFP francês (sistema de pontuação baseado no tamanho do tumor, no número de nódulos tumorais e nos valores de AFP) (101–104).

Diversos pontos de corte de AFP foram estudados, nos mais variados critérios de seleção e alocação de pacientes; contudo, até o presente momento, não há consenso em um ponto de corte específico que deva ser incluído nos critérios de seleção de pacientes (101,105). No entanto, é bem estabelecido que o nível de AFP superior a 1.000 é fator de risco independente para recidiva e mortalidade, contraindicando o transplante hepático (106). Ainda em relação aos estudos de critérios de seleção, demonstrou-se que o tamanho total do CHC é mais relevante do que o número de nódulos tumorais no prognóstico desses pacientes (102).

Configuram contraindicações absolutas a realização do transplante hepático a presença de metástases extra-hepáticas do CHC e a presença de invasão tumoral macrovascular (107).

1.6.3 Ablação local

Os métodos ablativos, como a ablação por radiofrequência, para tratamento do CHC são indicados no estadiamento clínico BCLC 0 e A, principalmente em pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica (85). Nos pacientes BCLC 0, que apresentem tumores localizados em posições tecnicamente favoráveis, a ablação por radiofrequência é a primeira escolha de tratamento, com resultados semelhantes à ressecção cirúrgica, porém sendo um tratamento menos invasivo (108). Já nos casos de tumores entre 2-3cm, o tratamento cirúrgico é preferível (109).

Outras formas de ablação, como a ablação por micro-ondas tem demonstrado resultados promissores (110,111). Há ainda a possibilidade da ablação química, com

injeção de etanol, reservada para tumores menores que 2cm, quando a ablação por radiofrequência não está disponível ou não é tecnicamente viável (112,113).

1.6.4 Terapias transarteriais

A principal forma de terapia transarterial usada atualmente consiste na TACE, a qual destina-se aos pacientes BCLC B; conforme discutido previamente, esse estágio engloba uma ampla gama de pacientes distintos, tornando-se fundamental a correta seleção de pacientes para haver benefício com a quimioembolização (114,115). O uso de quimioembolização transarterial com microesferas (DEB-TACE) demonstrou resultados clínicos semelhantes à quimioembolização convencional, sendo que ambas devem ser evitadas no contexto de doença hepática descompensada, disfunção hepática ou renal avançada, invasão vascular macroscópica ou metástases (116).

Outra modalidade de terapia transarterial consiste na radioembolização transarterial (TARE) que demonstrou bom perfil de segurança e controle tumoral local (117–119).

1.6.5 Terapias sistêmicas

Nos últimos anos, novas drogas com potencial de modificar a história natural da doença estão surgindo, possibilitando melhora na sobrevida dos pacientes com CHC avançado. Essas terapias em geral ficam reservadas para pacientes BCLC-C com performance status e função hepática preservadas (status 0-1, Child-Pugh A) ou nos casos de pacientes BCLC-B não elegíveis à TACE ou com progressão tumoral após o mesmo (33).

Configuram como primeira linha para o tratamento do CHC as combinações de tremelimumab + durvalumab e atezolizumabe + bevacizumabe, além do sorafenibe e do lenvatinibe (52).

A combinação tremelimumab, um anticorpo monoclonal humano que se dirige ao receptor 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), com durvalumab, uma molécula inibidora de checkpoint imunológico que age no ligante 1 da morte celular programada (PD-L1), mostrou-se eficaz como primeira linha no tratamento do CHC (120).

Na combinação atezolizumabe + bevacizumabe, a primeira molécula se comporta de forma semelhante ao durvalumab e a segunda age inibindo o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) (121). Em um estudo comparativo com sorafenibe, a combinação mostrou melhores resultados em relação à sobrevida livre de doença e à sobrevida global (122). Dessa forma a imunoterapia em combinação é hoje uma das primeiras opções, ficando o uso do sorafenibe ou do lenvatinibe reservado para pacientes com contraindicações à imunoterapia (122).

Considerando o grupo dos inibidores de tirosina-cinase, o sorafenibe, ao atuar bloqueando a angiogênese e a proliferação celular, foi a primeira molécula a demonstrar benefício na sobrevida no tratamento de pacientes com CHC avançado, tanto em estudos randomizados e controlados como em estudos de vida real (123–125). Ainda nesse grupo, o lenvatinibe também foi aprovado como primeira linha para tratamento sistêmico do CHC em um estudo de não-inferioridade em relação ao sorafenibe (126,127). A dose inicial é titulada conforme o peso corporal do paciente e, da mesma forma que o sorafenibe, ajustes de dose podem ser necessário em caso de toxicidade relacionada ao tratamento (126). Uma observação importante reside no fato de que os estudos de tratamento de segunda linha foram conduzidos em pacientes inicialmente tratados com sorafenibe, de modo que os resultados não podem ser extrapolados para os tratados com lenvatinibe; dessa forma, a conduta adequada em relação ao tratamento de segunda linha em pacientes primariamente tratados com lenvatinibe é motivo de estudo (128).

As terapias sistêmicas de primeira linha normalmente falham após algum tempo de uso em pacientes com CHC avançado, devido a resistências adaptativas ou intrínsecas ao próprio tumor ou à toxicidade impeditiva à continuidade do tratamento. Nesse cenário, o paciente deve ter seu tratamento substituído por uma droga de segunda linha no tratamento sistêmico, a saber: regorafenibe, cabozantinibe ou ramucirumabe (129). O regorafenibe, um inibidor multitirosina-cinase capaz de diminuir a progressão tumoral, foi o primeiro agente de segunda linha aprovado no tratamento sistêmico do CHC (130).

O cabozantinibe também é um inibidor multi tirosina-cinase, aprovado em um estudo randomizado e controlado por placebo (131). Por fim, o ramucirumabe foi a primeira molécula a não atuar na inibição da tirosina-cinase que se mostrou efetiva no tratamento do CHC avançado; consiste em um anticorpo monoclonal dirigido contra o

receptor do fator de crescimento endotelial vascular, bloqueando sua ativação. Seu uso também foi aprovado em um estudo controlado por placebo (132).

Recentemente, tem-se observado benefício em indicar terapia adjuvante em pacientes com CHC ressecado com alto risco de recidiva. Da mesma forma, o uso de imunoterapia associada a TACE têm demonstrado resultados promissores (133).

1.6.6 Tratamento paliativo

Para os pacientes BCLC D, os esforços devem se concentrar no suporte paliativo, como o manejo adequado da dor e da nutrição, além do apoio psicológico para o paciente e os familiares (134).

Em relação ao controle da dor leve a moderada, o uso de analgésicos simples, como paracetamol (em doses menores que 3g/dia) e dipirona, é preconizado. Os anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados devido à cirrose subjacente. Para o manejo da dor moderada a intensa, pode-se usar opioides de diferentes potências, sempre se atentando ao risco de constipação e piora dos quadros de encefalopatia hepática (135,136).

Um dos sítios de metástase mais comum do CHC é o osso; quando ocorre, indica-se radioterapia localizada para evitar fraturas secundárias às metástases e melhorar o controle da dor (137).

Em relação aos quadros de ansiedade e estresse psicológico desencadeados pela situação clínica do paciente, o uso de benzodiazepínicos deve ser evitado pelo risco de encefalopatia hepática, aumentando o risco de quedas do paciente, bem como a morbidade em geral (138).

2 JUSTIFICATIVA

Considerando-se a elevada incidência de CHC nos pacientes com cirrose e a importância do exame de imagem na definição diagnóstica, terapêutica e de alocação em lista para transplante hepático, o presente estudo se justifica pela possibilidade de avaliar, em nosso meio, a correlação entre o exame de imagem e o exame detalhado do fígado explantado, objetivando avaliar as características dos nódulos no exame de imagem e o diagnóstico dessa neoplasia, bem como correlacionar o diagnóstico de CHC dentro dos critérios de Milão e de Milão-Brasil no pré transplante comparado ao fígado explantado.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Verificar a correlação entre a classificação radiológica de LI-RADS no exame de imagem antes do transplante hepático com o diagnóstico de CHC no exame histopatológico.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Verificar a correlação entre o número de nódulos no exame de imagem antes do transplante hepático e no exame histopatológico.
- Verificar a correlação entre o diagnóstico de CHC dentro dos Critérios de Milão e Milão Brasil por imagem e por exame histopatológico.
- Verificar a correlação entre as características dos nódulos no exame de imagem antes do transplante hepático com o diagnóstico, presença de nódulos satélites, presença de invasão vascular e o grau de diferenciação do CHC no exame anatomopatológico.

4 REFERÊNCIAS

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, organizador. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450–62.
2. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(S2):S361–73.
3. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589–604.
4. Jia L, Gao Y, He Y, Hooper JD, Yang P. HBV induced hepatocellular carcinoma and related potential immunotherapy. *Pharmacol Res*. 2020;159:104992.
5. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411–28.
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86.
7. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
8. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021;21(1).
9. National Cancer Institute. Annual Report to the Nation: Overall Cancer Statistics Disponível em: http://seer.cancer.gov/report_to_nation/statistics.html#new. 2021
10. de Mattos AA, Marcon P dos S, de Araújo FSB, Coral GP, Tovo CV. Carcinoma hepatocelular em paciente não cirrótico com resposta virológica sustentada após tratamento para hepatite C. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(6):519–22.
11. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1797–803.
12. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: A 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(19):1348–55.
13. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Role of the Sponsor: The Bureau of Health Promotion, Department of Health [Internet]. 1987 p. 2597–603. (*JAMA*; vol. 257). Disponível em: <http://www.cdc.gov.tw/uploads/files>
14. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J. Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases

Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.

15. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. 2012. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/S2/S2>.
16. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1.
17. Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch AD, Pillai A, Hoteit M, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Survival in Patients With a History of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1253-1263.e2.
18. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199–214.
19. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: Systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(2):172–7.
20. Chen J, Han Y, Xu C, Xiao T, Wang B. Effect of type 2 diabetes mellitus on the risk for hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(2):89–99.
21. Degasperis E, Colombo M. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):156–64.
22. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121–9.
23. Moreira RO, Valerio CM, Villela-Nogueira CA, Cercato C, Gerchman F, Lottenberg AMP, et al. Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity: A joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Hepatology (SBH), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso). *Arch Endocrinol Metab*. 7 de 2023;67(6):e230123.
24. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718–35.
25. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1).

26. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):437–45.
27. O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Shuhart MC, Davis GL, Franco J, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2010;51(1):307–28.
28. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* 2015;9(2):187–219.
29. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017;67(6):1298–323.
30. Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley KV. Iron overload disorders. *Hepatol Commun.* 2022;6(8):1842–54.
31. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4(1):21.
32. Guindi M. Wilson disease. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(6):415–22.
33. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236.
34. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE Cost-Effectiveness Threshold What it is and What that Means. 2008 p. 733–44. (*Pharmacoeconomics*; vol. 26).
35. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating Cost-Effectiveness — The Curious Resilience of the \$50,000-per-QALY Threshold. *N Engl J Med.* 2014;371(9):796–7.
36. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med.* 1996;101(4):422–34.
37. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Poggio PD, Benvegnù L, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: Is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2448–57.
38. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(5):783–93.
39. Wong VWS, Janssen HLA. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection? *J Hepatol.* 2015;63(3):722–32.
40. Kolly P, Dufour JF. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients with NASH. *Diagnostics.* 2016;6(2):22–22.
41. Paradis V, Zalisnski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liverfibrosis: A pathological analysis. *Hepatology.* 2009;49(3):851–9.

42. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–835.
43. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138–48.
44. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MAM, et al. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):37–47.
45. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2008;48(5):848–57.
46. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography - A randomised study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):303–12.
47. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021;75(1):108–19.
48. Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, et al. A new approach to the use of α -fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Cancer*. 2015;112(1):69–76.
49. Zhang J, Chen G, Zhang P, Zhang J, Li X, Gan D, et al. The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(2).
50. Yoon SK. Recent advances in tumor markers of human hepatocellular carcinoma. 2008. p. 34–41.
51. Zhang B, Yang B. Combined fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. 2023;78(6):1922–65.
52. Singal AG, Llovet JM, Yarrowan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922–65.
53. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992;16(1):132–7.
54. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Poggio PD, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010;53(2):291–7.

55. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology*. 1985;89(2):259–66.
56. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987–97.
57. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology*. 2003;38(4):1034–42.
58. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging*. 2011;36(3):264–72.
59. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 2010;59(5):638–44.
60. Roskams T, Kojiro M. Pathology of Early Hepatocellular Carcinoma: Conventional and Molecular Diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(01):017–25.
61. Galassi M, Iavarone M, Rossi S, Bota S, Vavassori S, Rosa L, et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int*. 2013;33(5):771–9.
62. Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado Á, Rimola J, Rodríguez de Lope C, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology*. 2010;51(6):2020–9.
63. Piscaglia F, Wilson SR, Lyschchik A, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang HJ, et al. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) für die Diagnose von Hepatozellulären Karzinomen: ein Bild-Essay. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2017;38(3):320–4.
64. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol*. 2018;68(3):485–92.
65. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N’Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int*. 2017;37(10):1515–25.
66. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the

- noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(1):97–104.
67. Furlan A, Marin D, Cabassa P, Taibbi A, Brunelli E, Agnello F, et al. Enhancement pattern of small hepatocellular carcinoma (HCC) at contrast-enhanced US (CEUS), MDCT, and MRI: Intermodality agreement and comparison of diagnostic sensitivity between 2005 and 2010 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines. *Eur J Radiol*. 2012;81(9):2099–105.
 68. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):697–711.
 69. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: Diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2015;275(1):97–109.
 70. Guo J, Seo Y, Ren S, Hong S, Lee D, Kim S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdom Radiol*. 2016;41(10):1960–72.
 71. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol*. 2016;41(1):71–90.
 72. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology*. 2018;289(3):816–30.
 73. An C, Rakhmonova G, Choi JY, Kim MJ. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding and application of the diagnostic algorithm. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(2):296–307.
 74. Kojiro M, Wanless IR, Alves V, Badve S, Balabaud C, Bedosa P, et al. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology*. 2009;49(2):658–64.
 75. Lopes Chagas A, Regina Guedes Leal b-c C, Barreto de Mello V, Marinho Do Rêgo Barros F, Coral G, Lisboa Bittencourt P, et al. TITTLE PAGE TITLE: Brazilian Society of Hepatology Updated Recommendations for Systemic Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Report No.: 55(11)989401955.
 76. Müllhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy necessary? *Liver Transpl*. 2011;17(SUPPL. 2).
 77. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol*. 2014;61(3):589–93.

78. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017–44.
79. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc JF, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*. 2017;67(4):727–38.
80. Ziol M, Poté N, Amaddeo G, Laurent A, Nault JC, Oberti F, et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: A distinctive histological subtype with clinical relevance. *Hepatology*. 2018;68(1):103–12.
81. Coral GP, Branco F, Meurer R, Marcon PDS, Fontes PRO, De Mattos AA. Results of immunohistochemistry in the differential diagnosis of early hepatocellular carcinoma and nodules with high-grade dysplasia in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(1):82–6.
82. Di Tommaso L, Franchi G, Young NP, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(3):725–34.
83. Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology*. 2006;49(2):138–51.
84. Sandra Rebouissou A, La Bella T, Rekik S, Imbeaud S, Calatayud AL, Rohr-Udilova N, et al. Proliferation markers are associated with MET expression in hepatocellular carcinoma and predict tivantinib sensitivity in vitro. 2022;76(3):681–93.
85. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–93.
86. Forner A, Reig ME, Rodriguez De Lope C, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):61–74.
87. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429–42.
88. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CRD, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012;56(6):1330–5.
89. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxí A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51(4):1274–83.

90. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, Fuks D, Farges O, Castera L, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg*. 2013;100(1):113–21.
91. Vigano L. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome: A multicenter matched analysis with HCV-related HCC. *J Hepatol*. 2015;63(1):8–9.
92. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2012;256(5).
93. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. 2012;56(1):103–8.
94. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(2):526–36.
95. Pang YY. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB* 2000; 2:333-39. 1999 p. 459–67. (*Dig Surg*; vol. 16).
96. Shindoh J, Hashimoto M, Watanabe G. Surgical approach for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(1):70–7.
97. Colombo M, Raoul JL, Lencioni R, Galle PR, Zucman-Rossi J, Bañares R, et al. Multidisciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: A European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(6):639–51.
98. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver.
99. Incenzo Azzafarro VM, Nrico Egalia ER, Oberto Oci RD, Alvatore Ndreola SA, Ndreola Ulvirenti AP, Ederico Ozzetti FB, et al. LIVER TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMAS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS. *M*; 1996 p. 693–702. (Massachusetts Medical Society. From the Liver Transplantation Unit, Department of Surgery; vol. 334).
100. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–80.
101. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including α -fetoprotein improves the performance of milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4).
102. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10:35–43.

103. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AMJ, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. *Hepatology*. 2009;49(3):832–8.
104. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394–403.
105. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, et al. Total Tumor Volume and Alpha-Fetoprotein for Selection of Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Validation. *Hepatology*. 2015;62(1):158–65.
106. Ruch B, Wagler J, Kumm K, Zhang C, Katariya NN, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, et al. Hepatocellular Carcinoma, Alpha Fetoprotein, and Liver Allocation for Transplantation: Past, Present and Future. *Curr Oncol*. 2022;29(10):7537–51.
107. Andreou A, Bahra M, Schmelzle M, Öllinger R, Sucher R, Sauer IM, et al. Predictive factors for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(7):819–27.
108. Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: Long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology*. 2014;270(3):900–9.
109. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(2):300–7.
110. Brunello F, Cantamessa A, Gaia S, Carucci P, Rolle E, Castiglione A, et al. Radiofrequency ablation: Technical and clinical long-term outcomes for single hepatocellular carcinoma up to 30 mm. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(7):842–9.
111. Spiliotis AE, Gäbelein G, Holländer S, Scherber PR, Glanemann M, Patel B. Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for the treatment of liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiol Oncol*. 2021;55(3):247–58.
112. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular Carcinoma and Cirrhosis in 746 Patients: Long-term Results of Percutaneous Ethanol Injection'. 1995 p. 101–8. (*Radiology*; vol. 197).
113. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004;40(6):1352–60.
114. de Baere T, Arai Y, Lencioni R, Geschwind JF, Rilling W, Salem R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(3):334–43.

115. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(3):212–20.
116. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111(2):255–64.
117. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10).
118. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1155-1163.e2.
119. Prussia C, De Giorgio M, Viganò M, Muglia R, Marra P, Gerali A, et al. Long term outcome of patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial radioembolization. *Abstr AISF - Ital Assoc Study Liver Monothematic Conf “Liver Oncol Basic Sci Liver Transplant Padua Sept 28th-29th 2023.* 2023;55:S219.
120. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022;1(8).
121. Mohr R, Jost-Brinkmann F, Özdirik B, Lambrecht J, Hammerich L, Loosen SH, et al. Lessons From Immune Checkpoint Inhibitor Trials in Hepatocellular Carcinoma. *Front Immunol.* 2021;12.
122. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862–73.
123. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib): Second interim analysis. *Int J Clin Pract.* 2014;68(5):609–17.
124. Llovet JM, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. 2008.
125. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65(6):1140–7.
126. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular

- carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10126):1163–73.
127. Nair A, Reece K, Donoghue MB, Yuan W, Rodriguez L, Keegan P, et al. FDA Supplemental Approval Summary: Lenvatinib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist*. 2021;26(3):e484–91.
 128. Dipasquale A, Marinello A, Santoro A. A Comparison of Lenvatinib versus Sorafenib in the First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Selection Criteria to Guide Physician's Choice in a New Therapeutic Scenario. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;Volume 8:241–51.
 129. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1).
 130. Shlomai A, Leshno M, Goldstein DA. Regorafenib treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib—A cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(11).
 131. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63.
 132. Rimassa L, Wörns MA. Navigating the new landscape of second-line treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2020;40(8):1800–11.
 133. Singal AG, Yarchoan M, Yopp A, Sapisochin G, Pinato DJ, Pillai A. Neoadjuvant and adjuvant systemic therapy in HCC: Current status and the future. *Hepatol Commun*. 2024;8(6).
 134. Miaskowski C, Dodd M, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):17–21.
 135. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in Patients with Hepatic Impairment Pharmacology and Clinical Implications.
 136. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: A literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon*. 2014;14(10).
 137. Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. Palliative external-beam radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2014;6(12):923–9.
 138. Tapper EB, Risech-Neyman Y, Sengupta N. Psychoactive Medications Increase the Risk of Falls and Fall-related Injuries in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1670–5.

5 ARTIGO

Type of article: Original article

Title: Hepatocellular carcinoma: correlation between imaging and histopathology according to LI-RADS v2018 - experience of a tertiary care hospital in southern Brazil

Short title: HCC: correlation between imaging and histopathology.

Matheus Vanzin Fernandes MD¹, Renato Kist MD², Felipe Della Barba de Jesus³, Gabriela Perdomo Coral MD PhD⁴.

1 Medical Gastroenterologist, Master's student of the Post-Graduation Course in Medicine: Hepatology of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA).

2 Radiologist of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA).

3 Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA).

4 PhD and Assistant Professor of Gastroenterology at UFCSPA, Professor and member of the Coordinating Committee of Postgraduate Medicine: Hepatology at UFCSPA.

Corresponding author: Matheus Vanzin Fernandes

Address: R. Arthur Max Doose, 153, sala 1201, Balneário Camboriú - SC, ZIP Code: 88331-085, Brazil.

Hepatocellular carcinoma: correlation between imaging and histopathology according to LI-RADS v2018 - experience of a tertiary care hospital in southern Brazil

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fourth leading cause of cancer-related mortality worldwide. Patients with cirrhosis have a cumulative incidence of HCC ranging from 1.5% to 6% per year. Nodule screening, as well as early diagnosis of this cancer are crucial for prognosis. The aim of the present study was to compare the diagnosis of HCC by imaging with anatomopathological findings in the explanted liver (AP). Method: A cross-sectional study including patients over 18 years old with a radiological diagnosis of HCC undergoing liver transplantation from 04/2018 to 12/2020. Patients were excluded if the last imaging examination (CT or MRI) was performed more than 6 months before transplantation or if they underwent imaging at an external facility. An experienced radiologist, blinded to clinical data, reviewed the latest examination and classified nodules according to LI-RADS classification. The explanted liver was evaluated for the detection of macronodules, and on microscopy, nodules were classified as regenerative macronodules, low or high-grade dysplastic, or HCC. The presence of vascular microinvasion and satellite nodules was also assessed by a liver pathologist blinded to the imaging examination. A significance level of $p < 0.05$ was considered for statistical analysis. Results: 77 patients were included, and a total of 225 nodules were identified. Of these, 19 was visualized only in imaging, 151 in both (imaging and AP), and 55 only in AP. The correlation between the number of nodules in imaging and AP was moderate (coefficient 0.693). Satellite nodules were identified in 6.12% (9/147) and microvascular invasion in 8.84% (13/147) of HCC nodules of explanted liver. There was a correlation between the size of nodules in the explanted liver and the presence of satellite nodules ($p = 0.024$). HCC diagnosis was confirmed by AP in 147/206 nodules (71.4%). The correlation between the number of LI-RADS 5 nodules on imaging and in the explanted liver was moderate (coefficient 0.543), as well as the correlation between patients meeting Milan criteria on imaging and AP (kappa 0.437). Thirty-one nodules classified as HCC on AP were not identified on imaging (21.08%). Among those identified, 48/90 (53.3%) were classified as LI-RADS 5; eighteen (20%) as LI-RADS 4, and twenty-four (26.7%) as LI-RADS 3. Conclusions: The present study highlights the need for prompt radiological follow-up in patients with

LI-RADS 3 nodules, as well as reinforces the indication of liver transplantation as the treatment of choice in eligible patients.

Keywords: hepatocelular carcinoma; LI-RADS; anatomopathological.

Hepatocellular carcinoma: correlation between imaging and histopathology according to LI-RADS v2018 - experience of a tertiary care hospital in southern Brazil

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fourth cause of death among oncologic causes worldwide (1,2). Main risk factors for this cancer are male gender, elderly, chronic infection by hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), alcoholic liver disease (ALD) and metabolic associated steatotic liver disease (MASLD) (1,3–6). Patients with cirrhosis present a cumulative incidence of HCC of 1.5-6% per year (7).

Process of carcinogenesis is complex and evolves genetic mutations(5). This evolution develops through different stages: low-grade dysplastic nodule (LGDN), high-grade dysplastic nodule (HGDN), early HCC and advanced HCC. Considering this, there is an effort in determining the precise differential diagnosis of these nodules for the purpose of early diagnosis, as well as to be able to identify those with a greater potential risk of HCC development (8,9).

Definitive treatment for HCC and cirrhosis is liver transplantation (LT), with better survival rates. The diagnosis of HCC is usually established by imaging using LI-RADS classification and Milan criteria is traditionally adopted to inclusion on transplantation list. Until transplantation, histopathology is not available in most patients. Furthermore, in Brazil we utilize Brazil Milan criteria, in which lesions smaller than 2cm are not counted. For this reason, the aim of this study is to compare LI-RADS classification and histopathology of explanted liver in patients transplanted for HCC focusing on the Milan and Brazil-Milan criteria.

Methodology

This retrospective cohort study included patients aged ≥ 18 years with liver cirrhosis and imaging findings of HCC within the Brazil- Milan criteria who underwent LT in a single center (Hospital Dom Vicente Scherer/Santa Casa de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil) between 04/20/2018 and 05/01/2020. Exclusion criteria were diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma or combined tumor (hepatocholangiocarcinoma) and patients with imaging outside our hospital due to impossibility of review the image.

The following variables were analyzed: age, sex, etiology of liver cirrhosis, Child-Pugh score, alpha-feto protein (AFP) level, and characteristics of explanted liver:

number of nodules, cases within the Milan criteria or Brazil-Milan criteria, tumor grade/differentiation, presence of partial or total necrosis, presence of satellite nodules and presence of microvascular invasion.

All images were reevaluated for the purpose of this study. To ensure a meaningful comparison between the nodules observed in pre-transplant imaging and those identified in the histopathological examination, a rigorous matching process was employed based on two critical criteria: nodule size and hepatic segment. The criteria used for revision of imaging diagnosis was LI-RADS v2018(10), and HCC diagnosis was established by LI-RADS 5, using triple phase computed tomography (CT) or gadolinium contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) as dynamic imaging techniques, in accordance with the guidelines established by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (11). When both CT and MRI were present, the most recent imaging result was considered. In cases of LI-RADS M (malignant), a liver biopsy prior transplantation was performed. Patients previous submitted to HCC bridging-therapy were classified as LI-RADS TR viable if HCC remaining tissue was present, as LI-RADS TR non-viable if no HCC remaining tissue was present and as LI-RADS TR indetermined if the presence of HCC remaining tissue was uncertain (10,11).

Explanted livers were fixed in a 10% formalin solution and subjected first to macroscopic analysis. Macro-nodule was defined when the size or color of the nodule differs from the background cirrhotic nodules (12). Subsequently, the macro-nodules were designated, embedded in paraffin, sectioned and stained with hematoxylin and eosin and further classified as regenerative macro-nodules (RMN), LGDN, HGDN, early HCC and advanced HCC (11). Immunohistochemical analysis was performed when necessary. The gold standard to define HCC, was histopathology, mainly presence of stromal invasion, architectural atypia and the loss of reticulin framework. Other findings analyzed were: grade of nuclear atypia, presence of satellite nodules, microvascular invasion and partial or total necrosis (12). HCCs were classified according to the Japanese classifications as well, moderately or poorly differentiated (13,14).

Categorical variables were described by number and frequency, continuous variables with normal distribution as mean and standard deviation and continuous variables without normal distribution as median. Determination of normal distribution of a variable was established with Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables and

its associations were analyzed by non-parametrical tests, using chi-square for unpaired groups. Kappa tests was used for assessment of categorical concordance. Spearman test was applied for non-parametrical correlation data. Determination of the reliability grade of the correlation was made with Cronbach test. Data were analyzed by software SPSS v20.0. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Patients

Initially 97 patients were included, but 1 was excluded due to diagnosis of cholangiocarcinoma and 19 because of unavailability of CT or MRI. Then, 77 patients with HCC were included in analysis.

Patient characteristics are shown in Table 1. Median age was 62.4 years (32.7-75.9) and 58 patients (75.3%) were man. Mainly etiology was HCV (50.6%), followed by HCV plus alcohol use (14.3%). Most of the patients were CHILD A (55.8%) and had MELD < 13 . Almost 70% of patients were submitted to transarterial chemoembolization (TACE) as bridging therapy before transplantation.

Median time between the last imaging and liver transplantation was 117.5 days. Considering imaging analysis, 83.1% were in Milan's Criteria and 94.8% in Brazilian modified Milan's Criteria. The mean number of nodules in imaging and histopathology was 2.20 and 2.67 per patient, respectively. The histopathological analysis revealed that only 68.8% of patients were within Milan Criteria and 85.7% in Brazilian modified Milan Criteria (Table 1).

For patients within imaging Milan criteria, 78% of them were also "Milan in" at histopathology, showing a correlation coefficient of 0.437 ($p < 0.000$). Of patients outside Milan Criteria in image, 23.0% were "Milan in" on histopathology. They would not have been candidates for liver transplantation if the criteria had been Milan and not Brazil- modified Milan criteria.

Imaging

The revision of CT and MRI of 77 patients demonstrated 170 nodules. Most of them did MRI (93.5%) and 38.8% did CT scan. Of all nodules, 107 (62.9%) had wash-in, 102 (60.0%) wash-out and 42 (24.7%) pseudo-capsules. Median size was 1.95cm (0.60-5.70). Most were classified as LI-RADS 5 (32.9%), followed by LI-RADS 3 (28.2%), LI-RADS 4 (13.5%) and LI-RADS TR non-viable (11.8%). Auxiliar diagnostic

criteria were present in 33 nodules (21.4%), of whom 29 (87.8%) of malignant criteria. Suggestion of a satellite nodule were present in 10 nodules (5.9%) (Table 2).

Histopathology

Two hundred and six (206) macro-nodules were present in 77 explanted livers, of whom 147/206 (71.4%) was diagnosed as HCC. Of the total nodules, 55/206 (26.7%) were visualized only in histopathology and of these, 31/55 (56.4%) were HCC. Median size of HCC nodules was 2.05cm (0.50-6.10). Most was moderately differentiated (70.0%), followed by poor and well differentiated (15.0% each), and predominantly nuclear grade was 2 (53.7%). Nine (6.1%) presented satellite nodule, 13 (8.8%) had microvascular invasion, 44 (29.9%) had partial necrosis and 22 (15.0%) had total necrosis (Table 2). There was a correlation between the nodules size and the presence of satellite nodules on histopathology ($p= 0.024$), figure 1.

Of the remaining nodules, 13/206 (6.3%) were RMN, 8/206 (3.9%) were LGDN and 7/206 (3.4%) were HGDN.

Comparisons between imaging and histopathology

One hundred and fifty-five nodules (155) were presented in both imaging and histopathology. Median size of them was 2.34cm (0.5-6.1). Of these, 116/155 (74.8%) were HCC. Of HCC nodules, 41.4% were classified as LI-RADS 5, 15.5% were classified as LI-RADS 4 and 20.7% were classified as LI-RADS 3. The remaining nodules received previous bridge therapy and were classified according to LIRADS-TR.

Nodules size in imaging and histopathology had a correlation coefficient of 0.690 ($p < 0.000$) (figure 2). On the other hand, the correlation coefficient for number of nodules and HCC between the two methods were 0.693 ($p < 0.000$) and 0.543 ($p < 0.000$), respectively (figure 3).

There was an association between the presence of total necrosis in imaging and in explanted liver ($p= 0.003$) and the size of the nodule in imaging and the presence of satellite nodule in the explanted liver ($p= 0.024$). There was no correlation between imaging findings and microvascular invasion in the explanted liver ($p= 0.128$).

Discussion

Our results showed that a significant proportion of nodules and HCC were not concordant between reviewed pre-transplant imaging and analysis of the explanted liver. This finding suggests that imaging may not be entirely reliable in identifying the full extent of tumor burden. Literature shows similar data. A study (15) found that new nodules were detected in almost 30% of liver resections. Another report (16) demonstrated that additional HCCs were detected in 27% of patients undergoing hepatic resection. MRI has a moderate sensitivity (77.8%) in detecting HCC, with smaller ones being misdiagnosed as dysplastic nodules (17). Combining CT scan and MRI results leads to an increase in sensitivity, especially for HCC under 3cm, without a significant decrease in specificity (18). The ability to predict tumor load accurately is crucial in optimizing patient selection for transplantation and predicting post-transplant outcomes, especially in countries with restricted organ donations, like Brazil.

In our study, LI-RADS 5 demonstrated a significant association with the diagnosis of HCC, but a considerable number of HCC (20.7%) were classified as LI-RADS 3. This real-world study also demonstrated that 15.5% of nodules classified as LI-RADS 4 was already HCC. In fact, AASLD guideline advised multi-disciplinary discussion about immediately biopsy or follow-up imaging at 3 months in this setting (19). A recent meta-analysis (20), with 2,760 patients and 2,482 HCC nodules, showed that 38% and 13% of HCC were classified as LI-RADS 3 and 2, respectively. These findings indicate the need for a more active management strategy of patients with LI-RADS 3, as recommended by the last AASLD guidelines that suggest repeat imaging in 3-6 months. On this setting, adding the hepatobiliary-phase can improve the diagnostic performance of MRI in distinguishing HCC from non-HCC nodules (21). MRI-based radiomics recently showed better accuracy compared to LI-RADS for differentiating HCC from benign lesions (22). Radiomics can be visualized as a 'digital biopsy', once it is a noninvasive approach that suggest the histologic characteristics of a tumor by evaluating the grayscale differences in imaging.

Our findings demonstrated only a moderate correlation between Milan criteria in imaging and in histopathology. A recent study (23) also demonstrated that incorporating radiomics in traditional HCC risk criteria, such as Milan criteria, may provide incremental value in outcomes prediction and candidate selection.

A Brazilian multicentric study (24) evaluating 1.059 patients transplanted for HCC demonstrated 8% of recurrence of neoplasia in 5 years and a global survival of

63%. In this study 85% of patients were Milan in. Patients Milan out (even if they were Brazilian Milan in) had a poor prognosis ($p < 0.001$) with high recurrence rate (HR: 3.78; $p < 0.001$) and worse survival (HR:1.77; $p = 0.003$).

Microvascular invasion (MVI) is a consolidated predictor of hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence and no reliable radiological findings are available for pre-transplant diagnosing MVI (25). Our results showed that traditional imaging modalities has not enough accuracy in predicting MVI, similar to previous studies (2, 26). However, recent data highlights the advances in radiomics (25). Two recent meta-analysis (2,26) showed that radiomics based on CT scan or MRI has a higher diagnostic performance for preoperative evaluation of MVI in HCC.

Our study has some limitations. First, its retrospective nature; we tried to minimize the impact of this by reviewing all imaging. On the other hand, some patients had the imaging analysis before transplantation based on LI-RADS criteria before the version of 2018. Second, the relatively small sample size. Third, the variable time between last available imaging and the histopathological examination could have increased the likelihood of diagnosing certain cases of HCC as LI-RADS 3. Finally, this study was conducted in a single center and external validation is uncertain.

The assessment of tumor burden before liver transplantation remains a challenging. The discordance observed between pre-transplant imaging and histopathological findings in some cases highlights the need for improvements in accuracy. The incorporation of advanced imaging modalities and molecular markers may enhance the precision of pre-transplant stratification, improving patient selection and post-transplant outcomes.

Conclusion

This study showed that LI-RADS 5 has a significant association with the diagnosis of HCC, but it also reinforces the need for a brief imaging control of nodules classified as LI-RADS 3. Our results are in line with the recent AASLD guideline that recommends biopsy of nodules classified as LI-RADS 4. In this real-world study, we showed only a moderate correlation of Milan criteria between imaging and explanted liver.

References

1. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(S2):S361–73.
2. Li L, Wu C, Huang Y, Chen J, Ye D, Su Z. Radiomics for the Preoperative Evaluation of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:831996.
3. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(7):411–28.
4. Jia L, Gao Y, He Y, Hooper JD, Yang P. HBV induced hepatocellular carcinoma and related potential immunotherapy. *Pharmacol Res.* 2020;159:104992.
5. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, organizador. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450–62.
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966–86.
7. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med.* 1996;101(4):422–34.
8. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging.* 2011;36(3):264–72.
9. Roskams T, Kojiro M. Pathology of Early Hepatocellular Carcinoma: Conventional and Molecular Diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2010;30(01):017–25.
10. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology.* 2018;289(3):816–30.
11. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology. j* 2018;67(1):358–80.
12. Wanless IR. International consensus on histologic diagnosis of early hepatocellular neoplasia. *Hepatol Res.* 2007;37(s2).
13. Kojiro M. Pathology of early HCC-progression from early to advanced. *Hepatogastroenterology* 1998;45(suppl 3):1203-1205.
14. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22(3):983-93.

15. Kokudo N, Bandai Y, Imanishi H, Minagawa M, Uedera Y, Harihara Y, et al. Management of new hepatic nodules detected by intraoperative ultrasonography during hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 1996;119(6):634–40.
16. Shuto T, Hirohashi K, Ikebe T, Mikami S, Yamamoto T, Kubo S, et al. Additional Hepatocellular Carcinomas Undetectable before Surgery. *World J Surg*. 2000;24(12):1566–9.
17. Lauenstein TC, Salman K, Morreira R, Heffron T, Spivey JR, Martinez E, et al. Gadolinium-Enhanced MRI for Tumor Surveillance Before Liver Transplantation: Center-Based Experience. *Am J Roentgenol*. 2007;189(3):663–70.
18. Lee C min, Choi SH, Byun JH, Lee SJ, Kim SY, Won HJ, et al. Combined computed tomography and magnetic resonance imaging improves diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 3.0 cm. *Hepatol Int*. 2021;15(3):676–84.
19. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922–65.
20. Van Der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP, Bashir MR, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy—A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):976–86.
21. Nakao S, Tanabe M, Okada M, Furukawa M, Iida E, Miyoshi K, et al. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) v2018: comparison between computed tomography and gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol*. 2019;37(9):651–9.
22. Zhong X, Guan T, Tang D, Li J, Lu B, Cui S, et al. Differentiation of small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinomas from benign nodules in cirrhotic liver: the added additive value of MRI-based radiomics analysis to LI-RADS version 2018 algorithm. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):155.
23. Nie P, Zhang J, Miao W, Duan S, Wang T, Zhang J, et al. Incremental value of radiomics-based heterogeneity to the existing risk criteria in predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Eur Radiol*. 2023;33(9):6608–18.
24. Chagas AL, Mattos AA, Diniz MA, Felga GEG, Boin IFSF, Silva RCMA, et al. Impact of Brazilian expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Ann Hepatol*. 2021;22:100294.
25. Renzulli M, Mottola M, Coppola F, Cocozza MA, Malavasi S, Cattabriga A, et al. Automatically Extracted Machine Learning Features from Preoperative CT to Early Predict Microvascular Invasion in HCC: The Role of the Zone of Transition (ZOT). *Cancers*. 2022;14(7):1816.

26. Liang G, Yu W, Liu S, Zhang M, Xie M, Liu M, et al. The diagnostic performance of radiomics-based MRI in predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;12:960944.

Table 1. Baseline patient's characteristics (n = 77)

Age (median, years)	62.4 (32.7-75.9)
Gender	
Male	58 (75.3%)
Female	19 (24.7%)
Etiology	
HCV	39 (50.6%)
HCV + alcohol	11 (14.3%)
Alcohol	09 (11.7%)
HBV	07 (09.1%)
<i>MASLD</i> and other	11 (14.3%)
Prognostic indicators	
Child-Pugh score	
A	43 (55.8%)
B	25 (32.5%)
C	09 (11.7%)
MELD	12.8 (6.0–37.0)
MELD-Na	13.0 (6.0–37.0)
AFP (median)	175.3 (1.8-1.600.0)
Bridge therapy	
TACE	45 (58.4%)
Other	08 (10.4%)
Milan criteria	
Image	64 (83.1%)
Histopathology	53 (68.8%)
Brazil-Milan criteria	
Image	73 (94.8%)
Histopathology	66 (85.7%)
Number of HCC (imaging)	
1	38 (49.4%)
2	17 (22.1%)
3	07 (09.1%)
4 or more	03 (03.8%)
Number of HCC (HP)	
1	37 (48.1%)
2	12 (15.6%)
3	10 (13.0%)
4 or more	12 (15.6%)

Table 2. Baseline nodules characteristics

Imaging (n = 170)		AP (n = 206)	
Size (cm, median)	2.13 (0.60-5.70)	Size (cm, median)	2.05 (0.50-6.10)
Image characteristics		HCC	147 (71.4%)
Wash-in	107 (62.9%)	Differentiation grade	
Wash-out	102 (60.0%)	Poorly	22 (15.0%)
Pseudo-capsule	42 (24.7%)	Moderately	103 (70.0%)
LIRADS		Well	22 (15.0%)
2	01 (00.6%)	Nuclear grade	
3	48 (28.2%)	1	15 (10.2%)
4	23 (13.5%)	2	79 (53.7%)
5	56 (32.9%)	3	07 (04.8%)
TR-non viable	20 (11.8%)	Not available	46 (31.9%)
TR-non evaluable	14 (08.2%)	Microvascular invasion	13 (08.8%)
TR-viable	08 (04.7%)	Satellite	09 (06.1%)
Satellite	10 (05.9%)	Necrosis	
Auxiliary criteria	33 (21.4%)	Partial	44 (29.9%)
Malignant	29 (17.0%)	Total necrosis	22 (15.0%)

Figure 1. Correlation between nodule size and the presence of satellite nodules on histopathology ($p < 0.024$).

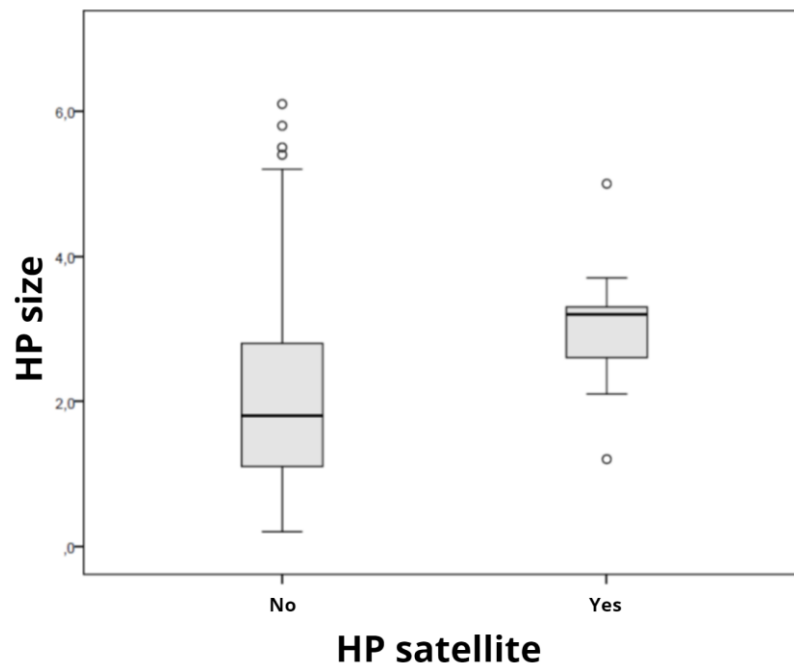


Figure 2. Correlation between imaging size and histopathological size (correlation coefficient 0.69, $p < 0.000$).

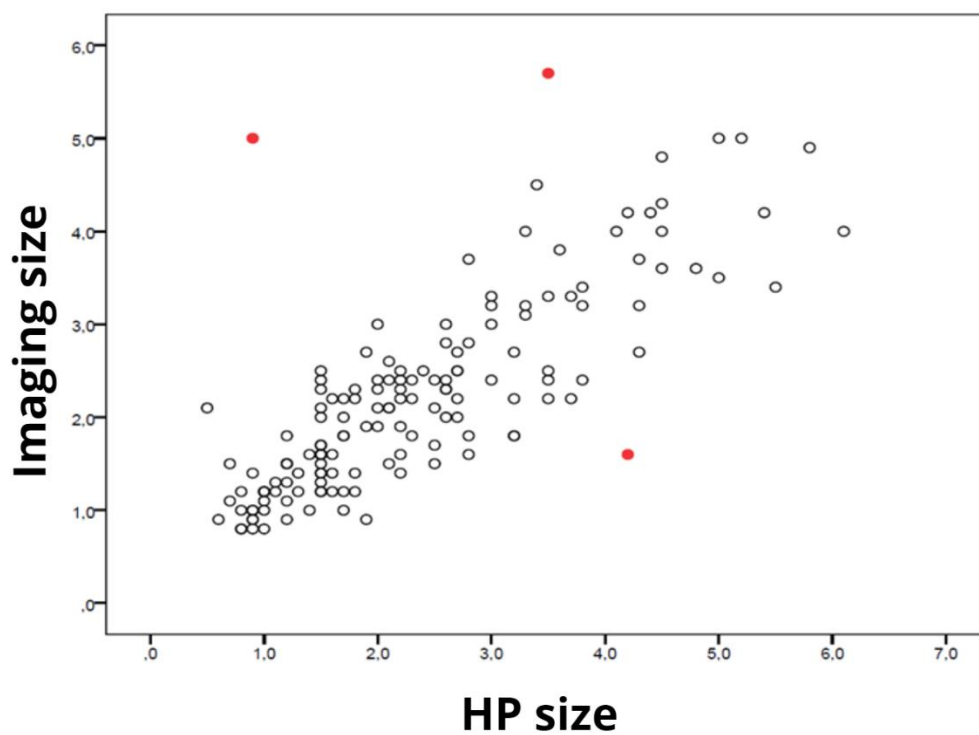
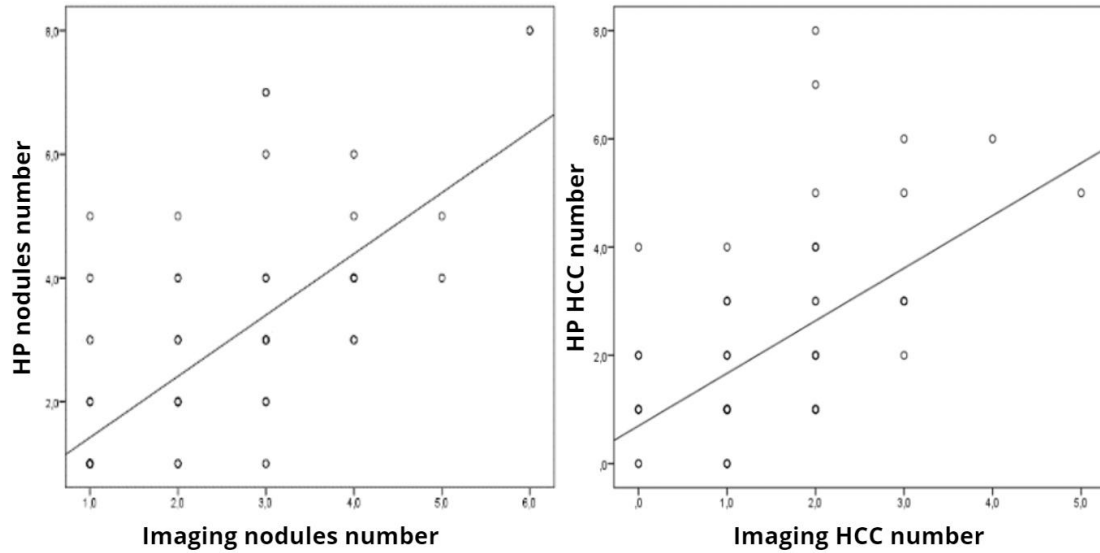


Figure 3. Correlation between number of nodules and HCC (correlation coefficient 0.693, $p < 0.000$ for number of nodules and correlation coefficient 0.543, $p < 0.000$ for number of HCC).



6 CONCLUSÃO

O nosso estudo demonstrou uma correlação significativa entre as características dos exames de imagem dos nódulos hepáticos e os achados histopatológicos, confirmando a utilidade do sistema LI-RADS na avaliação pré-operatória e no planejamento terapêutico dos pacientes com carcinoma hepatocelular. Essa correlação observada reforça a necessidade de controle radiológico breve (3 meses), especialmente em pacientes com nódulos classificados como LI-RADS 3, que possuem risco considerável de evolução para malignidade.

Nossos resultados em relação aos exames de imagem estão de acordo com as diretrizes recentes da AASLD. Neste estudo de vida real, mostramos apenas uma correlação moderada dos critérios de Milão quando a imagem e a histopatologia foram comparadas. Dessa forma, a possibilidade de realização de biópsia de nódulos suspeitos deve ser considerada, principalmente nos casos de LI-RADS 4.

Também demonstramos uma associação entre a presença de necrose total no exame de imagem e no histopatológico do explante, bem como entre o tamanho do nódulo na imagem com a presença de nódulos satélites no explante. Na nossa casuística, não houve correlação entre os achados de imagem com a presença de microinvasão vascular no explante.

A precisão na classificação dos nódulos permite identificar de forma mais eficaz aqueles pacientes que se beneficiariam de intervenções terapêuticas precoces, como o transplante hepático, aumentando assim as chances de sucesso do tratamento e a sobrevida dos pacientes.