
**A DETERMINAÇÃO DA ALFA FETOPROTEÍNA NO DIAGNÓSTICO E
MONITORAMENTO DO CARCINOMA HAPATOCELULAR (CHC)**

THE DETERMINATION OF ALPHA FETOPROTEIN IN THE DIAGNOSIS AND
MONITORING OF HAPATOCELLULAR CARCINOMA (CHC)

Jéssica Batini Faria Balbino¹

Rosália Hernandes Fernandes Vivan²

Cláudia Maria Correia e Silva³

RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma neoplasia primária e maligna originada nos hepatócitos. O desenvolvimento do CHC está relacionado a alguns fatores de risco, os quais estão relacionados a mutações e perda de controle do ciclo celular. Existem vários métodos diagnósticos, sendo que o diagnóstico precoce oferece a possibilidade de aplicar tratamento curativo, uma vez que a doença é detectada na fase inicial, assintomática. Os marcadores tumorais são moléculas presentes no sangue e detectadas por métodos bioquímicos que são utilizadas para triagem, auxílio do diagnóstico e acompanhamento do tratamento de tumores. A dosagem de alfa-fetoproteína (AFP) está entre os fatores de diagnóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e prognósticos e é utilizada para determinação de sobrevida dos pacientes diagnosticados com CHC.

252

Palavras-chave: Alfa-fetoproteína. Carcinoma hepatocelular. Diagnóstico.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (CHC) is a primary and malignant neoplasm originating in hepatocytes. The development of CHC is related to some risk factors, which are related to mutations and loss of cell cycle control. There are several diagnostic methods, and early diagnosis offers the possibility of applying curative treatment, since the disease is detected in the initial, asymptomatic phase. Tumor markers are molecules present in the blood and detected by biochemical methods that are used for screening, aiding diagnosis and monitoring the treatment of tumors. The alpha-fetoprotein (AFP) dosage is among the diagnostic factors, monitoring of treatment response and prognoses and is used to determine survival of patients diagnosed with CHC.

Keyword: Alpha-fetoprotein. hepatocellular carcinoma. Diagnosis.

¹ Discente de Farmácia pela Unifil – Centro Universitário Filadélfia.

² Professora orientadora: Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Mestre em Patologia Experimental pela UEL. Docente do curso superior de Farmácia na Unifil.

³ Banca examinadora: Docente do curso superior de Farmácia na Unifil.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária do fígado que acomete os hepatócitos. Ele surge da multiplicação desordenada das células hepáticas, influenciadas por mutações em seus genes, perdas alélicas, alterações epigenéticas e perturbação das vias celulares e moleculares. A evolução natural do CHC é o aumento progressivo da massa primária até o comprometimento da função hepática ou a evolução com metástase, preferencialmente para os pulmões em primeiro lugar e a seguir para outros locais (KUMAR *et al.*, 2016).

O CHC é responsável por mais de 90% das neoplasias malignas hepáticas primárias e é considerado a sexta doença maligna mais comumente diagnosticada no mundo. A sobrevida média dos pacientes é de aproximadamente seis a 20 meses, com sobrevida de cinco anos em aproximadamente 12% dos casos (VASCONCELLOS, 2020).

Segundo dados do INCA, as maiores taxas de mortalidade são registradas no sexo masculino e para a faixa etária de 60 a 69 anos. No estado do Paraná, registraram-se 2,14 óbitos a cada 100.000 habitantes (INCA, 2019).

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do CHC são infecção pelos vírus da hepatite B e C, etilismo crônico com presença de cirrose, esteatose hepática não alcoólica e contaminantes alimentares, principalmente as aflatoxinas. Estes fatores de risco resultam em mutações e alterações nas vias de sinalização celular, resultando em perda de controle do ciclo celular. O descontrole na proliferação celular leva ao crescimento do tumor que pode progredir para invasão vascular e metástase em outros tecidos. Entre os mecanismos patogênicos pode-se citar a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo, quando há produção de radicais livres promovendo a iniciação tumoral. As aflatoxinas são sinérgicas com a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) para o desenvolvimento de CHC (GOMES *et al.*, 2013; CHOLANKERIL *et al.*, 2017; KUMAR *et al.*, 2016).

A identificação de marcadores genéticos e bioquímicos pode contribuir no esclarecimento da fisiopatologia do CHC e auxiliar no diagnóstico precoce da doença com novas intervenções terapêuticas (FERREIRA, 2016). Portanto, este artigo tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o papel da alfa-fetoproteína (AFP) no diagnóstico e monitoramento do CHC.

METODOLOGIA

A pesquisa se baseia em uma revisão bibliográfica sobre a determinação da alfa fetoproteína no diagnóstico e no monitoramento do hepatocarcinoma. Para realização da revisão do presente projeto . Os descritores utilizados serão “carcinoma hepatocelular”, “diagnóstico”, “alfa-fetoproteína” e “marcadores tumorais”.

DESENVOLVIMENTO

Carcinoma hepatocelular

Fisiopatologia

Neoplasia é o termo utilizado para “novo crescimento” chamado neoplasma, popularmente conhecido como tumor, definição já não utilizada para processos neoplásicos. Sabe-se que a persistência das células neoplásicas está relacionada a alterações genéticas que são passadas para as próximas gerações de células, resultando em proliferação excessiva e desregulada, independente do estímulo fisiológico de crescimento. Os neoplasmas são classificados como benignos ou malignos, dependendo das suas características celulares e sua capacidade de invadir tecidos adjacentes. Porém, ambos são compostos por um parênquima de células neoplásicas e um estroma que fornece molde estrutural e suprimento sanguíneo. Essa classificação também influencia sua nomenclatura, sendo os carcinomas neoplasmas malignos de origem epitelial (KUMAR *et al.*, 2016).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma neoplasia primária e maligna originada nos hepatócitos. É um dos tumores mais comuns no mundo, abrangendo de 70 a 85% das neoplasias primárias do fígado (GOMES *et al.*, 2013). Macroscopicamente, o CHC pode aparecer como uma massa unifocal, nódulos multifocais de tamanho variável, ou câncer difusamente infiltrativo. Todos os padrões exibem forte tendência à invasão de estruturas vasculares, resultando inicialmente em metástases intra-hepáticas com extensa disseminação pelo fígado. Posteriormente, a invasão vascular pode resultar em metástases extra-hepáticas e aumenta a possibilidade de recorrência após transplante de fígado. Na avaliação microscópica,

observam-se células originadas nos hepatócitos que pode estar em padrão trabecular (como placas de células hepáticas) ou acinar (pseudoglandular) em neoplasias bem diferenciadas. Em formas pouco diferenciadas, podem ser detectadas células pleomórficas com células gigantes anaplásicas ou células pequenas e não diferenciadas ou ainda células fusiformes (PIMENTA; MASSABKI, 2010).

As manifestações clínicas não são específicas e muitas vezes relacionadas com cirrose ou hepatite crônica. Durante a palpação, o fígado pode ser percebido aumentado com irregularidade ou nódulos, diferenciando de cirrose. Sinais gerais como dor abdominal alta, mal-estar, fadiga, perda de peso com detecção ou não de massa abdominal podem ser relatadas. Raramente, são detectados icterícia, febre e sangramento gastrointestinal (GOMES *et al.*, 2013).

O crescimento progressivo da massa primária resulta em grande prejuízo da função hepática ou metástase. Geralmente, os pulmões são os primeiros atingidos pelas metástases, seguido por outros órgãos. Na maioria das vezes, o paciente pode ser levado à óbito por caquexia, sangramento gastrointestinal ou de varizes esofágicas e insuficiência hepática. Em raros casos, pode ocorrer hemorragia fatal por ruptura do tumor (CHEDID *et al.*, 2017).

255

Epidemiologia

Mundialmente, o câncer de fígado é a quinta causa mais comum de câncer e a segunda causa relacionada a câncer que leva ao óbito. Dos cânceres primários de fígado, o CHC compreende 90% e é considerado um importante problema de saúde global. A incidência de CHC tem aumentado em todos os países, mas as taxas mais altas se concentram no leste asiático e na África sub-saariana (EASL, 2018).

Em 2017, segundo o atlas *online* de mortalidade do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a taxa de mortalidade por câncer de fígado e vias biliares no Brasil foi de 0,78% (10201 casos), sendo a maioria do sexo masculino (5908 casos). A maioria das mortes ocorreram nas faixas etárias de 60 a 69 anos (28,07%) e de 70 a 79 anos (26,57%). No estado do Paraná, registraram-se 2,14 óbitos a cada 100.000 habitantes (INCA, 2019).

Fatores de risco

O desenvolvimento do CHC está relacionado a quatro fatores de risco principais: infecção viral crônica (hepatite B e hepatite C), etilismo crônico, esteatose hepática não alcoólica e contaminantes alimentares, principalmente as aflatoxinas. Estes estão relacionados por resultarem em cirrose, condição presente na maioria dos pacientes com CHC (GOMES *et al.*, 2013). No Brasil, 70% a 80% dos casos de CHC estão associados à cirrose hepática secundária à infecção crônica pelo vírus B ou C (VASCONCELLOS; ZAMITH, 2020).

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) está relacionada a 50% dos casos mundiais de CHC após cirrose por consequência da infecção. A infecção por HBV está associada a modificações no DNA, como hipermetilação de regiões promotoras de genes supressores tumorais, modificação nas histonas, alterando a acessibilidade ao DNA, e remodelação da cromatina resultando no CHC (GOMES *et al.*, 2013; CHOLANKERIL *et al.*, 2017).

Para as pessoas infectadas com vírus da hepatite C (HCV), o risco de CHC é de 15 a 20 vezes maior em relação as pessoas não infectadas e é aumentado quando há associação com fibrose hepática e cirrose. As modificações moleculares decorrentes da infecção por HCV que estão relacionadas ao desenvolvimento de CHC são alteração da via das tirosina quinases (reguladora da proliferação celular), via da *Wnt* β -catenina (envolvida com a diferenciação celular), via de sinalização de *Notch* e via de sinalização de *Hedgehog* (ambas relacionadas a invasão e metástase) (GOMES *et al.*, 2013; CHOLANKERIL *et al.*, 2017).

A esteatose hepática não alcoólica é um fator de risco para CHC e é uma condição presente em 90% das pessoas obesas e em 70% dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Diferentes mecanismos estão associados ao desenvolvimento de CHC em pacientes com esteatose hepática não alcoólica, com a presença ou não de cirrose. Propõe-se que o desenvolvimento dessa patologia seja multifatorial e relacionado à obesidade, resistência periférica e hepática a insulina em pacientes com diabetes tipo 2, acúmulo hepático de lipídeos, transição do epitélio mesenquimal, mutações e alterações na microbiota intestinal (CHOLANKERIL *et al.*, 2017).

As aflatoxinas são altamente carcinogênicas para as células hepáticas e são frequentemente encontradas em cereais mal armazenados. Em especial, a aflatoxina

1 (AFB-1) pode causar mutações que inativam o gene supressor tumoral TP53 e foi relacionada com o desenvolvimento de CHC. O gene TP53 tem papel importante no reparo de DNA, inibição da progressão do ciclo celular e iniciação da apoptose, através da regulação de genes que produzem antioxidantes. Além disso, foi considerada sinérgica a ação entre a aflatoxinas e infecção crônica por HBV em casos de CHC (SETSHEDI *et al.*, 2018).

Todos os fatores de risco levantados estão relacionados a mutações e perda de controle do ciclo celular. Estas alterações condizem com o início de um processo neoplásico, sua progressão e os achados encontrados no CHC (CHOLANKERIL *et al.*, 2017).

Diagnóstico do CHC

O diagnóstico pode ser feito por métodos radiológicos, como tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografias e dosagens de marcadores químicos, como a de AFP que é o teste sorológico mais utilizado, no entanto, não é um marcador preciso, pois apresenta baixa especificidade e sensibilidade. Quando os achados são inconclusivos realiza-se o exame citológico ou histopatológico (BRASIL, 2012; TUNISSIOLLI, 2017).

A avaliação histopatológica classifica e diferencia as biópsias hepáticas em lesões benignas e malignas. Entre as classificações, destaca-se a de Edmondson-Steiner, que caracteriza o CHC de acordo com o grau de diferenciação celular, correspondendo aos graus I, II, III e IV (TUNISSIOLLI, 2017).

Em pacientes cirróticos, deve ser realizado rastreamento através da ultrassonografia, por ser um método que não utiliza radiação ionizante. Nestes pacientes, nódulos de até 1 cm são acompanhados por ultrassonografia e, quando apresentar diâmetro de 1 a 2 cm, realiza-se biópsia. Para nódulos hipervascularizados maiores que 2 cm, o diagnóstico é confirmado por dois resultados similares em exame de imagem (BRASIL, 2012; CHEDID *et al.*, 2017)

A possibilidade de detecção de um nódulo em indivíduos com cirrose hepática é muito alta, sendo assim, se um nódulo com diâmetro superior a 10 mm é encontrado nesses pacientes, é recomendado que sejam feitos estudos complementares para chegar a um diagnóstico conclusivo (FORNER *et al.*, 2009).

O CHC apresenta uma vascularização predominantemente arterial, o que o diferencia da vascularização do parênquima hepático, que é mista: arterial e portal. Esse padrão vascular específico determina o CHC quando é correlacionado à análises anatomopatológicas de ressecções cirúrgicas (FORNER *et al.*, 2009).

A extensão da doença é avaliada por tomografia ou ressonância magnética e a angiografia hepática é utilizada para definir a possibilidade de ressecção do tumor. A biópsia percutânea deve ser evitada, pois pode ocorrer disseminação no trajeto da agulha e apresenta risco de hemoperitônio. Para colaborar como o estadiamento, recomenda-se a tomografia computadorizada de tórax (BRASIL, 2012; CHEDID *et al.*, 2017).

Diagnóstico precoce

O diagnóstico precoce oferece a possibilidade de aplicar tratamento curativo, uma vez que a doença é detectada na fase inicial, assintomática. Isso só é possível se a população de risco for rastreada, por isso os indivíduos com cirrose hepática e infecção crônica pelo HBV sem cirrose devem ser examinados periodicamente por meio da ultrassonografia abdominal e determinação sorológica de marcadores tumorais, sendo a AFP o marcador sorológico mais utilizado (KIKUSHI, 2015).

Um estudo randomizado na China submeteu pacientes portadores do vírus da hepatite B crônica a um programa de triagem com base em ultrassonografia abdominal e na determinação da AFP a cada seis meses e demonstrou aumento na sobrevivência dos pacientes, nesse estudo a eficácia do programa foi relacionada com a ultrassonografia enquanto a determinação da AFP não mostrou eficácia (FORNER *et al.*, 2009).

Avaliação prognóstica

Estabelecido o diagnóstico, é necessário realizar a escolha do tratamento mais adequado e o estudo da extensão da doença, bem como a avaliação da resposta ao tratamento. A presença de sintomas, o grau de reserva funcional hepática e a extensão do tumor tem mostrado um alto valor prognóstico e são fatores que determinam a aplicabilidade de diferentes tratamentos disponíveis. A dosagem de

AFP está entre os fatores prognósticos e é utilizada para determinação de sobrevida dos pacientes em análise univariada e multivariada, sendo que na análise multivariada, níveis de AFP acima de 200ng/ml associados a outros fatores indicam mau prognóstico (KIKUSHI, 2015).

Fazem parte do grupo com melhor prognóstico, os pacientes que apresentam uma cirrose hepática compensada com o CHC na fase muito inicial ou estágio 0, no qual não há sintomas e os nódulos são únicos e de até 2 cm de diâmetro sem invasão vascular ou disseminação. Nesse caso, a ablação por radiofrequência oferece uma alta probabilidade de cura, com sobrevida de 5 anos em 80% dos casos (FORNER *et al.*, 2009).

Na fase inicial (estágio A), os pacientes são assintomáticos e a função hepática está preservada, com 1 ou até 3 nódulos de até 3 cm de diâmetro. Esses casos podem ser tratados com procedimento cirúrgico, ablação percutânea e transplante de fígado com sobrevida esperada de 5 anos em 50% a 75% dos casos (KIKUSHI, 2015).

A fase intermediária (estágio B) é caracterizada por ser multinodular, sem invasão vascular e sem disseminação extra-hepática, com função hepática e estado geral preservados. Se o estado de preservação hepática é bom, esses pacientes podem ser tratados com quimioembolização e a sobrevida média esperada é de 20 meses (KIKUSHI, 2015).

Os pacientes que apresentam CHC com invasão vascular, invasão extra-hepática ou comprometimento do estado geral, são classificados como pacientes em estágio avançado (estágio C). O tratamento que mais tem se mostrado eficaz para esse grupo é o tratamento com sorafenibe e a sobrevida média é de aproximadamente de 11 meses (FORNER *et al.*, 2009).

A fase terminal (estágio D) é caracterizada por deficiência severa do estado geral ou função hepática gravemente comprometida. Para esses pacientes não é recomendado o transplante de fígado e o tratamento indicado é apenas o tratamento de suporte ou sintomático (FORNER *et al.*, 2009).

Tratamento

A ressecção cirúrgica é o tratamento que fornece melhor prognóstico em casos de CHC, resultando em 40 a 50% de cura. Porém, esse procedimento só é indicado

dependendo do estado clínico do paciente e da porção de parênquima hepático restante (cerca de 10% do peso corporal). Para casos associados à cirrose, a cirurgia só é indicada em casos de cirrose inicial sem hipertensão portal. O transplante é indicado para casos que apresentem um tumor com até 5 cm ou até três tumores com até 3 cm com ausência de invasão vascular ou metástases (BRASIL, 2012).

Em casos que a cirurgia não se enquadra ou o paciente aguarda o transplante, podem ser realizados procedimentos locais. A ablação química por injeção percutânea é realizada em pacientes com até três tumores de 3 cm e a ablação por radiofrequência é indicada em casos de até 4 cm e localizado longe de outros órgãos. A embolização arterial do tumor pode ser utilizada para diminuir o tamanho do tumor para possibilitar a cirurgia ou controlar os sintomas. No último estágio, são indicadas apenas medidas de suporte clínico sem tratamento antitumoral (BRASIL, 2012).

Marcadores tumorais

Marcadores tumorais são moléculas presentes no sangue e detectadas por métodos bioquímicos que são utilizadas para triagem, auxílio do diagnóstico e acompanhamento do tratamento de tumores. Eles não são utilizados isoladamente no diagnóstico do câncer, porém contribuem para a detecção precoce e para o acompanhamento do tratamento. Essas moléculas podem ser enzimas, hormônios, entre outros. Um marcador tumoral ideal deveria apresentar alta especificidade e alta sensibilidade. Assim, detectaria a doença de maneira precoce com poucos resultados falso positivos (KUMAR *et al.*, 2016).

Alfa-fetoproteína

A alfa-fetoproteína (AFP) é uma α 1-gamaglobulina produzida nos hepatócitos fetais, de regeneração e malignos cujo gene está localizado no cromossomo 4q11-q22 humano. Várias afecções podem alterar o valor da AFP, como tumores de células germinativas e muitas condições não neoplásicas, incluindo cirrose, necrose hepática maciça, hepatite crônica, gravidez, sofrimento ou morte fetal, e defeitos do tubo neural fetal, como anencefalia e espinha bífida. Em pacientes com tumores hepáticos essa proteína se eleva e em 60% a 95% dos casos de CHC os níveis são maiores que

20ng/ml. Sendo assim, a AFP está relacionada à promoção e desenvolvimento tumoral (FERREIRA, 2016).

A AFP é considerada específica de CHC quando os valores estão acima de 500 ng/ml. Esse marcador também é empregado no seguimento do tratamento por ressecção ou ablação, já que um valor persistentemente elevado sugere doença residual e a regeneração do fígado normal não produz esse marcador (PIMENTA; MASSABKI, 2010).

O objetivo da medição frequente da alfafetoproteína em casos de CHC é determinar o prognóstico da doença e o monitoramento da resposta ao tratamento. Houve evidências pré-clínicas de que a AFP poderia exercer um efeito modulador nas células do fígado, sugerindo que a elevação da AFP pode não ser apenas um fenômeno de transformação maligna, mas também pode participar ativamente da proliferação de tumores (CHAN; CHAN; YEO, 2009).

A AFP elevada foi relatada como um fator prognóstico presente nos estágios inicial e avançado da doença. Pacientes com níveis muito elevados de AFP foram descritos como tendo resultados prognósticos muito piores, com uma taxa de sobrevida em três anos de 40% em comparação com aqueles com níveis relativamente mais baixos, que apresentaram taxa de sobrevida de 70% (CHAN; CHAN; YEO, 2009).

Os níveis séricos de AFP podem aumentar nos primeiros estágios de CHC e, em seguida, decair ou normalizar na progressão da doença, o que torna a AFP o marcador tumoral mais utilizado para CHC (FERREIRA, 2016).

Um estudo asiático descreveu a importância da quantificação da AFP em pacientes com lesão hepática. O estudo concluiu que a dosagem de AFP deve ser mantida nas recomendações e níveis > 200 ng/mL é útil no diagnóstico de CHC. Este ponto de corte na dosagem de CHC apresentou sensibilidade e especificidade de 47,7% e 97,1%, respectivamente (CHAN *et al.*, 2014).

A performance desse marcador tumoral no monitoramento da resposta ao tratamento em um curto prazo e a recorrência de CHC foi avaliada em pacientes submetidos a ablação por radiofrequência. Os níveis de AFP foram associados com número de tumores, presença de invasão vascular, diminuição da função hepática, avanço do estágio da doença, mas não tiveram relação com o tamanho do tumor. O

estudo mostrou que a dosagem de AFP depois de um mês após o tratamento foi um forte indicativo de recorrência a curto prazo nestes pacientes (WANG *et al.*, 2014).

A AFP também foi indicada no monitoramento da recorrência após transplante hepático, porém ainda há pouca evidência da sua utilização para este fim. Foi demonstrado que níveis de AFP ≥ 1000 ng/mL deve ser um critério de exclusão para o transplante e valores < 15 ng/mL indicam bom prognóstico. Entretanto, ainda é necessário determinar um ponto de corte no qual o transplante hepático não será indicado (CHARRIÈRE *et al.*, 2016). Um estudo americano apresentou taxas de sobrevivência de 95% e 80,3% após um e cinco anos de transplante, respectivamente, em pacientes com níveis de AFP de 1000 mg/mL. Este estudo concluiu que níveis acima desse ponto de corte pode demonstrar invasão vascular e ser um indicativo de recorrências (HAMEED *et al.*, 2014).

Segundo a Associação Americana de Estudo de Doenças do Fígado, não é possível determinar se a ultrassonografia isoladamente ou em associação com a AFP a cada 6 meses é ideal para o acompanhamento. Foi considerado positivo para CHC valores > 20 ng/mL de AFP com sensibilidade de 60% e especificidade de 90%. Para o diagnóstico, a associação recomenda que níveis > 20 ng/mL de AFP e uma lesão > 1 cm detectada no ultrassom é um indicativo de CHC (MARRERO *et al.*, 2018).

262

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na maioria dos casos, o carcinoma hepatocelular (CHC) acomete pacientes com cirrose hepática. O diagnóstico precoce oferece a possibilidade de ações curativas e diminui significativamente a mortalidade de indivíduos com CHC. Para isso, é indispensável o rastreamento por meio de triagens em pacientes que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de CHC, como os portadores de cirrose hepática e HVB sem cirrose.

A avaliação prognóstica e o monitoramento da resposta ao tratamento são fundamentais para a determinação da sobrevida de pacientes diagnosticados com CHC. O tratamento é definido a partir da função hepática, das características tumorais e do estado geral do paciente.

A alfa-fetoproteína (AFP) é, entre os marcadores tumorais, o mais utilizado para complemento diagnóstico, monitoramento e prognóstico do carcinoma hepatocelular

(CHC). No entanto, seu uso para diagnóstico precoce mostrou baixo rendimento por apresentar valores normais em pacientes na fase inicial de CHC, além de aparecer, ainda que transitoriamente, em níveis elevados em pacientes com cirrose hepática, na ausência de CHC. Finalmente, a dosagem de AFP exerce benefício na prática clínica se avaliada de forma dinâmica e sempre complementar aos outros métodos, como as ultrassonografias.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 602, de 26 de junho de 2012**. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no adulto. p. 1-19, 2012.

CHAN, S. L. CHAN, T. C. YEO, W. Role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: prognostication, treatment monitoring or both? **Future Oncology**. v. 5, p. 889-899, 2009.

CHAN, S. L.; MO, F.; JOHNSON, P. J.; SIU, D. Y. W.; CHAN, M. H. M.; LAU, W. Y.; LAI, P. B. S.; LAM, C. W. K.; YEO, W.; YU, S. C. H. Performance of serum alpha-fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. **HPB**. v. 16, p. 366–372, 2014.

CHARRIÈRE, B.; MAULAT, C.; SUC, B.; MUSCARI, F. Contribution of alpha-fetoprotein in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **World Journal of Hepatology**. v. 8, n. 21, p. 881-890, 2016.

CHEDID, M. F.; KRUEL, C. R. P.; PINTO, M. A.; GREZZANA-FILHO, T. J. M.; LEIPNITZ, I.; KRUEL, C. D. P.; SCAFFARO, L. A.; CHEDID, A. D. Carcinoma hepatocelular: diagnóstico e manejo cirúrgico. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**. v. 30, n. 4, p. 272-278, 2017.

CHOLANKERIL, G.; PATEL, R.; KHURANA, S.; SATAPATHY, S. K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. **World Journal of Hepatology**. v. 9, n. 11, p. 533-543, 2017.

EASL. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**. v. 69, n. 1, p. 182-236, 2018.

FERREIRA, R. F. **Marcadores genéticos e bioquímicos no diagnóstico e prognóstico do carcinoma hepatocelular**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2016.

FORNER, A.; AYUSO, C.; REAL, M. I.; SASTRE J.; ROBLES, R.; SANGRO B.; VARELA, M.; MATA, M.; BUTI, M.; BONMATI, L. M.; BRU, C.; TABERNEIRO, J.; LLOVET, J. M.; BRUIX, J. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. **Revista Medicina Clínica**. V 132, p. 272-287, 2009.

GOMES, M. A.; PRIOLLI, D. G.; TRILHÃO, J. G.; BOTELHO, M. F. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 59, p. 514-524, 2013.

HAMEED, B.; MEHTA, N.; SAPISOCHIN, G.; ROBERTS, J. P.; YAO, F. Y. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. **Liver Transplantation**. v. 20, n. 8, p. 945-951, 2014.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Atlas de Mortalidade por Câncer. Sistema de Informação sobre Mortalidade, 2019. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>

KIKUSHI, L. O. O. **Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular atendidos no Instituto do Câncer de São Paulo**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins e Cotran – Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MARRERO, J. A.; KULIK, L. M.; SIRLIN, C. B.; ZHU, A. X.; FINN, R. S.; ABECASSIS, M. M.; ROBERTS, L. R.; HEIMBACH, J. K. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**. v. 68, n. 2, p. 723-750, 2018.

PIMENTA, J. R.; MASSABKI, P. S. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. v. 8, p. 59-67, 2010.

SETSHEDI, M.; ANDERSSON, M.; KGATLE, M. M.; ROBERTS, L. R. Molecular and cellular oncogenic mechanisms in hepatocellular carcinoma. **South African Medical Journal**. v. 108, n. 8, Suppl 1, p. S41-S46, 2018.

TUNISSIOLLI, M. N.; **Aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos de pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático**. 2017. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2017.

VASCONCELLOS, M.; ZAMITH, L. M.; Impacto do escore MELD na sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, transplantados no Brasil: revisão sistemática. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v. 46, n. 6, p. 1, 2020.

WANG, N.; WANG, C.; LI, W.; WANG, G.; CUI, G.; HE, H.; ZHAO, H. Prognostic value of serum AFP, AFP-L3, and GP73 in monitoring short-term treatment response and recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**. v. 15, n. 4, p. 1539-1544, 2014.