

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRIA DE VITÓRIA –  
EMESCAM

MARILIA VILAS BOAS REIS  
PAULA COSTA LYRIO  
RAISA DA SILVA SANTOS SANT' ANNA

**ATUALIZAÇÕES DO TRATAMENTO DO CARCINOMA  
HEPATOCELULAR**

VITÓRIA  
2011

MARILIA VILAS BOAS REIS  
PAULA COSTA LYRIO  
RAISA DA SILVA SANTOS SANT' ANNA

## **ATUALIZAÇÕES DO TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Superior de  
Ciências da Santa Casa de Misericórdia  
de Vitória – EMESCAM, como requisito  
parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Flávio Takemi Kataoka

Coorientador: Vinicius Gomes da Silveira

VITÓRIA  
2011

MARILIA VILAS BOAS REIS  
PAULA COSTA LYRIO  
RAISA DA SILVA SANTOS SANT' ANNA

## ATUALIZAÇÕES DO TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

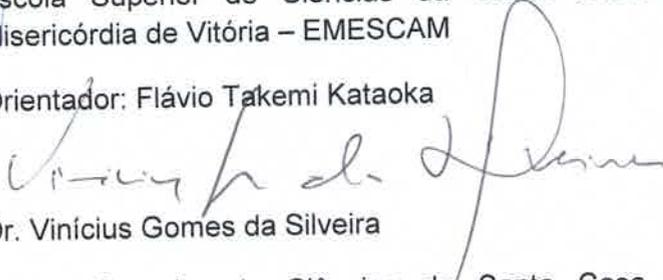
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Flávio Takemi Kataoka

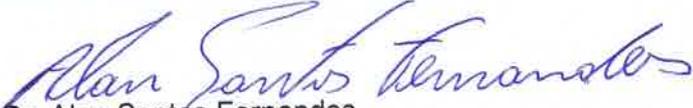
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Orientador: Flávio Takemi Kataoka



Dr. Vinícius Gomes da Silveira

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Dr. Alan Santos Fernandes

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Agradecemos a Deus pelo dom da vida e por nos ter dado sabedoria para concluir este projeto; aos nossos pais pelo carinho e apoio, por sempre ter confiado na nossa vitória; aos professores Flávio Kataoka e Vinícius da Silveira pela atenção e dedicação, sempre solícitos a nos ajudar e atender às nossas dúvidas; à professora Graça Mattede por nos acompanhar nessa trajetória.

## RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) corresponde a 80% de todos os tumores malignos primários do fígado que se caracteriza por ser, em regra, a complicação da doença hepática crônica relacionada, principalmente, às cirroses virais B e C em 60 a 90% dos casos. O diagnóstico baseia-se no conceito de que esses tumores se iniciam assintomáticos, como lesões únicas, isoladas, muitas vezes de crescimento lento, em geral encapsulados e em grupos de risco facilmente identificáveis. Os exames propedêuticos de imagem e laboratoriais utilizados na análise diagnóstica incluem: alfa-feto proteína, ultrassonografia e ressonância magnética. O objetivo geral deste projeto é desenvolver um perfil de tratamento mais eficaz e atual para carcinoma hepatocelular, já o objetivo específico é de estudar os seguintes métodos terapêuticos: Ressecção Hepática (RH), Transplante Hepático (TH), Quimioembolização Transarterial (TACE) e Terapias Ablativas (TA); identificar as principais indicações de cada terapia de acordo com o estágio tumoral. A Metodologia visa desenvolver um estudo buscando traçar um perfil de tratamento mais eficaz e atual para carcinoma hepatocelular através da análise bibliográfica de artigos científicos prospectivos, randomizados e com nível de significância no período de 2000 a 2011. Em relação aos resultados encontrados para cada tratamento consta que de acordo com os estudos de *Duffy e Busuttill*<sup>28</sup>, realizados em 467 pacientes portadores de CHC, tratados com TH, as taxas de sobrevida em 1 e 5 anos foi de 82% e 52%, comprovando que o TH é um tratamento adequado e eficaz para pacientes com CHC. Diversos artigos científicos relatam que as TA têm alcançado lugar de destaque entre os tratamentos para o CHC, principalmente quando o alvo é um tumor de pequena proporção. Porém, quando se trata de tumores irresssecáveis, apesar de uma sobrevida global baixa, dentre as outras terapias a TACE é a mais eficaz. Já em relação à terapia neoadjuvante pré transplante a TACE tem sido indicado para pequenos CHC que esperam por um órgão disponível e compatível e para grandes carcinomas com estágio avançado com objetivo de tornarem esses pacientes candidatos aos transplantes. Confere-se, também que, a RH é considerada um tratamento padrão para os pacientes com tumores anatomicamente localizados e função hepática preservada, porém o prognóstico a longo prazo, no entanto, continua sendo insatisfatório devido a frequente recidiva loco-regional associado a perda gradativa da função hepática.

Conclui-se, portanto, que de acordo com os critérios de MELD e UCSF o TH é a terapia mais indicada, porém em caso de escassez de doadores a RH seguida por transplante de salvamento é a opção mais viável. TACE e TA são terapias alternativas mais indicadas para CHC irressecáveis.

**Palavras-chave:** Carcinoma Hepatocelular; Transplante Hepático, Terapias Ablativas; Quimioembolização Transarterial; Ressecção Hepática.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

Marcadores Tumorais: Alfa-Fetoproteína (AFP); *Prothrombin Induced by Vitamin K Absence or Antagonist II* (PIVKA II);

Exames: Ultrasonografia (US); a Tomografia Computadorizada (TC); Ressonância Magnética (RM); Angiografia Digital Convencional por Subtração (DAS);

Terapêuticas: Transplante Ortotópico de Fígado (TOF); Ressecção Hepática (RH); Injeção Percutânea de Etanol (IPE); Transplante Hepático (TH); Transplante de Fígado de Doador Vivo (TFDV); Transplante de Fígado Doador Cadáver (TFDC); Quimioembolização Transarterial (TACE); Terapias Ablativas (TA); Ablação por Radiofrequência (ARF); Ablação por Microondas (AM); Laser Ablação (LA); Injeção Percutânea de Etanol (IPE)

Locais: Estados Unidos da América (EUA), Universidade da Califórnia São Francisco (UCSF)

Patologias: Carcinoma Hepatocelular (CHC); Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF).

Outros: Sistema MELD (*Model for End Stage Liver Disease*); United Network for Organ Sharing (UNOS)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	11
2.1. GERAIS.....	11
2.2. ESPECÍFICOS.....	11
3. JUSTIFICATIVA.....	12
4. MÉTODOS .....	13
5. RESULTADOS.....	14
5.1. TRATAMENTO.....	14
5.2. TRANSPLANTE HEPÁTICO .....	15
5.3. RESSECÇÃO HEPÁTICO.....	20
5.4. TERAPIAS ABLATIVAS.....	26
5.5. QUIMIOEMBOLIZAÇÃO TRANSARTERIAL.....	32
6. CONCLUSÃO .....	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	
ANEXO A.....	

## 1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) corresponde a 80% de todos os tumores malignos primários do fígado, caracterizando-se, em regra, como complicação da doença hepática crônica ao apresentar íntima relação com fatores ambientais, o que acarreta considerável variação em sua distribuição mundial, sendo a incidência mais elevada no Sudeste Asiático, na África subsaariana e na China, onde são relatados aproximadamente 50% do total de casos no mundo, principalmente por causa da natureza endêmica de hepatite B e C nessas regiões. O Brasil apresenta uma incidência intermediária ao passo que Europa e a América do Norte possuem incidências mais baixas, como resultado do uso de drogas endovenosas e práticas sexuais inseguras <sup>1, 15</sup>.

Este tumor é o sexto tumor maligno mais prevalente, e terceira causa de óbito relacionada à neoplasia, possuindo uma incidência anual estimada em 500.000 a um milhão de novos casos <sup>4, 53</sup>.

Em relação ao sexo, os homens apresentam uma taxa de incidência de mortalidade de 2:1 em relação às mulheres <sup>2</sup>. Em países onde há alta incidência desta patologia, o maior número de casos se manifesta na terceira e quarta década de vida <sup>2</sup>.

A maioria dos pacientes com CHC também sofre de cirrose coexistente, cerca de 60 a 90% <sup>1, 2</sup>, que é o principal fator de risco clínico para o cancro hepático e está correlacionada com o vírus da hepatite B (HBV) ou hepatite C (HBC), sendo que, este último, passa a ganhar importância como fator de risco nos últimos anos devido à ausência de vacinação contra o mesmo <sup>15, 3</sup>.

Nota-se um acometimento, fundamentalmente, de fígados cirróticos, com incidência anual variando entre 2% e 6%, se a doença for secundária à infecção crônica pelo vírus da hepatite C; 2% e 8% nos casos em que o vírus da hepatite B for o agente agressor e, em média, 5% quando a hemocromatose hereditária estiver

presente. Considerando-se o uso crônico de etanol, observa-se que essas são as quatro condições que conferem os maiores riscos para o surgimento do CHC <sup>1,2</sup>.

Outros fatores associados: genética da doença hepática, uso de tabaco, doença metabólica, porfiria hepática, déficit de alfa-1-antitripsina e tirosinemia, esquistossomose, exposição à aflatoxina, cloreto de vinilo, de arsênio <sup>43, 49, 50</sup> contraste radiográfico média, tais como dióxido de tório <sup>51</sup>, entre outros <sup>1,2</sup>.

Em suma, a incidência do CHC varia de acordo com a área geográfica, sexo, idade e os fatores de risco.

Em relação ao diagnóstico, o mesmo se baseia no conceito básico de que esses tumores se iniciam como lesões únicas, isoladas, muitas vezes de crescimento lento e, em geral, encapsuladas, assintomáticas durante muito tempo; predominantemente com grupos de risco facilmente identificáveis <sup>1</sup>.

Rotineiramente, utiliza-se a ultrasonografia (US) convencional, os marcadores tumorais (AFP-alfa-fetoproteína, AFP-L3, PIVKA II - *prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist II*) a tomografia computadorizada (TC) dinâmica, a ressonância magnética (RM) coloide, a angiografia digital convencional por subtração (DAS), a TC/lipiodol e o Doppler colorido reforçado para o diagnóstico<sup>1</sup>.

Os valores séricos da AFP situam-se acima de 20 ng/ml, em cerca de 90% dos casos de CHC; esses valores, no entanto, são pouco específicos, podendo se elevar na gravidez, nos tumores de células germinativas e nas hepatites agudas e crônicas<sup>1</sup>.

A US possui sensibilidade controversa, porém melhor do que a da AFP, situada em torno de 85%. Não ultrapassando 50% nos fígados cirróticos. Nas formas infiltrativas, a US pode falhar, mesmo nos casos de tumores de diâmetro maior do que 3 cm <sup>1</sup>.

A RM é mais sensível e específica do que a TC. Na sequência T1, os tumores são hipodensos em 2/3 dos casos e hiperdensos no terço restante, devido ao seu conteúdo de gordura ou de sangue. Na T2 são hiperdensos, tornando-se heterogêneos. A cápsula aparece hipodensa simples ou dupla em T1 e T2, respectivamente <sup>1</sup>. Quando a US, a TC e a RM falharem, pode-se lançar mão da angiografia; recurso invasivo, com ótimos resultados <sup>1</sup>.

Nos fígados cirróticos, o diagnóstico de tumor por imagem é bem mais difícil do que nos não cirróticos, pois as alterações estruturais da arquitetura do órgão, somam-se às provocadas pela fibrose, necrose e/ou nódulos de regeneração, ao lado das repercussões hemodinâmicas próprias das cirroses <sup>1</sup>. Desta forma, as lesões tumorais são detectadas somente à RM e não à TC ou à US <sup>1</sup>.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Com base nos estudos realizados, desenvolver um perfil de tratamento mais eficaz e atual para o tratamento do carcinoma hepatocelular.

### 2.2 ESPECÍFICOS

Estudar os seguintes métodos terapêuticos: ressecção hepática, transplante hepático, quimioembolização transarterial e terapia ablativa;

Identificar as principais indicações de cada terapia de acordo com o estágio tumoral.

### 3 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que o CHC é o sexto tumor maligno mais comum<sup>4</sup>, a terceira causa de óbito relacionada à neoplasia<sup>2</sup> e por serem tumores de difícil tratamento, é necessário que se faça um estudo aprofundado das atualizações terapêuticas ligadas a esse assunto.

Dessa forma, é de suma importância o conhecimento da etiologia, dos fatores de risco relacionados ao CHC e da realização de técnicas diagnósticas precoces, para que seja otimizado o tratamento nos casos positivos. Sendo assim, esse trabalho visa esclarecer as condutas terapêuticas apropriadas e eficazes no que concerne ao procedimento adotado para cada paciente, bem como informar as novas tendências de tratamento.

#### 4 MÉTODOS

Desenvolver um estudo buscando traçar um perfil de tratamento mais eficaz e atual para o CHC através da análise bibliográfica de artigos científicos prospectivos, randomizados e com nível de significância no período de 2000 a 2011.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 TRATAMENTO

Estabelecido o diagnóstico de CHC, torna-se fundamental que seja ofertada a conduta terapêutica mais apropriada para o paciente. De modo geral, analisam-se características relacionadas ao tumor (tamanho, número, localização) e ao paciente (condição clínica global, grau de disfunção hepática, presença de hipertensão portal)<sup>3</sup>.

Quando se opta por uma conduta com o intuito curativo, advoga-se a utilização do transplante ortotópico de fígado (TOF), a ressecção hepática (RH) ou a ablação percutânea<sup>3</sup>.

Em relação à RH, a maioria dos grupos restringe a indicação cirúrgica para tumores únicos menores que 5 cm, desde que a capacidade funcional do fígado e as condições gerais do paciente a permitam. Ressalte-se que essa opção não trata a doença de base nos casos em que a cirrose esteja presente<sup>5</sup>.

No entanto, em muitos pacientes, a cirurgia não é possível ou então, nos casos de exérese tumoral bem sucedida, o processo inflamatório persiste com o surgimento de novos focos tumorais<sup>5</sup>.

O TOF apresenta resultados satisfatórios no tratamento do CHC em fígados cirróticos<sup>1</sup>. Teoricamente seria a medida preventiva ideal, pois remove ambos; o tumor e a maior fonte de recorrência, o fígado doente não tumoral. Nestes casos, o índice de recorrência precoce é bastante limitado contra os 10% a 20%/ano dos ressecados. Portanto, é tentadora a proposta do transplante nos pacientes de alto risco; no entanto, o seu alto custo e a carência de doadores têm minimizado bastante essa proposição preventiva<sup>5</sup>.

O aspecto que deve ser considerado é que, uma vez estabelecida a indicação de TOF, fica justificada a utilização de tratamentos neoadjuvantes durante o tempo em lista. Essa conduta se apoia em estudos que demonstram a

possibilidade de progressão da neoplasia durante esse período, o que pode inviabilizar que o TOF seja realizado. As opções terapêuticas utilizadas com esse propósito são, fundamentalmente, a RH, a quimioembolização e a ablação percutânea<sup>3</sup>.

Em pacientes cuja função hepática está preservada, o fluxo portal é normal, e o tumor de área hipervascularizada bem delimitado. A quimioembolização pode vir a ser curativa, particularmente quando se associa à injeção percutânea de álcool ou à ressecção cirúrgica<sup>5</sup>. Nos casos em que o câncer inicial é localizado, a US pode detectá-lo ainda na fase embrionária; se existe hipervascularização e o tumor tem menor consistência do que o fígado cirrótico a sua volta é bem indicado a Injeção Percutânea de Etanol (IPE). Sendo assim, a difusão do etanol é mais fácil e seletiva no interior do tumor e a hipervascularização assegura a sua distribuição uniforme. A sobrevida de cinco anos nesses pacientes é de 48%<sup>5</sup>.

A quimioterapia está reservada aos casos sem indicação para os tratamentos padronizados tipo; ressecção, injeção percutânea de etanol, de ácido acético, embolização arterial, sendo, portanto, indicada para os pacientes com metástases à distância e/ou com trombose tumoral portal e/ou reserva hepática funcional baixa, utilizando novas drogas anticâncer por via sistêmica (fluorouracil, mitoxartrone, cisplatina)<sup>5</sup>.

Assim, infere-se que o CHC é um tumor de difícil tratamento. Porém, nas últimas décadas, particularmente na dependência de tratamentos neoadjuvantes associados aos tratamentos curativos, o prognóstico tem melhorado.

## 5.2 TRANSPLANTE HEPÁTICO

O primeiro Transplante Hepático (TH), realizado em 1963 por Dr. Thomas Starzl<sup>30</sup>, em Denver, Colorado, Estados Unidos da América (EUA), em uma criança com atresia de vias biliares, abriu novas perspectivas no tratamento das doenças hepáticas. Em 1968, na Inglaterra, Sir Roy Calne<sup>30</sup> realizou TH em pacientes com perda da função deste órgão. Contudo, somente após o advento da

imunossupressão na década de 1980, o transplante de fígado foi estabelecido como um tratamento definitivo para o fim da doença hepática terminal. A experiência inicial com o transplante de fígado em caso de CHC, com tumor extenso, foi associada a um resultado sombrio, devido à recorrência tumoral <sup>32</sup>.

Após a aprovação dos Critérios de Milão, baseado no trabalho de Mazzaferro<sup>31</sup>, em 1996, que estabeleceu os seguintes critérios para inclusão dos pacientes portadores de CHC para TH: um tumor único de 5 cm ou menos, ou até 3 tumores, cada um com até 3 cm de diâmetro e com ausência de invasão vascular ou doença extra-hepática. Com esses critérios, o TH tornou-se amplamente aceito, configurando-se como o melhor tratamento curativo para o CHC <sup>32</sup>.

Nas duas últimas décadas, a incidência de CHC em solo norte americano, quase duplicou, atingindo um número estimado de 8.500 a 11.000 novos casos anuais. Quanto ao CHC em cirróticos no estágio final da doença, sendo estes indivíduos não transplantados, percebe-se que a sobrevida média é menor que um ano. O aumento da sobrevida observada nos pacientes transplantados por CHC confirmou que o transplante é o melhor tratamento para essa doença, pois fornece uma ressecção oncológica completa e corrige a disfunção hepática subjacente <sup>28</sup>.

Em 2007, *Duffy e Busuttil* <sup>28</sup> publicaram um estudo realizado em 467 pacientes portadores de CHC, tratados com TH, nos quais as taxas de sobrevida em 1 e 5 anos foi de 82% e 52%, comprovando que o TH é um tratamento adequado e eficaz para pacientes com CHC.

Por mais de uma década, os Critérios de Milão para o CHC foram amplamente utilizados na seleção de candidatos a transplante de fígado, o que contribuiu para que o risco de recorrência do tumor viesse para níveis aceitáveis <sup>32</sup>.

Após estudo prospectivo, os Critérios de Milão tornaram-se parâmetros de seleção para TH, porém não só os critérios de elegibilidade, mas também as estratégias de imunossupressão continuam a evoluir neste campo. No entanto, em pacientes adequadamente selecionados, o transplante de fígado pode fornecer uma



cura para o CHC, com taxas de sobrevida igual à de TH realizados na fase final de doenças hepáticas de outras etiologias<sup>30</sup>.

Apesar do contínuo sucesso com o TH, há evidências crescentes, de que os Critérios de Milão podem ser demasiadamente restritos<sup>29</sup>, já que excluem muitos candidatos ao transplante de fígado que, uma vez bem feito, poderia levar a um risco razoavelmente baixo de recorrência do tumor no pós-transplante<sup>32</sup>.

*Yao et al*<sup>31</sup> da Universidade da Califórnia São Francisco (UCSF) propuseram a expansão dos limites de tamanho do tumor, sugerindo como critérios um tumor solitário  $\leq 6,5$  cm, ou três ou menos nódulos com o maior sendo  $\leq 4,5$  cm e diâmetro total de tumor  $\leq 8$  cm, sem invasão vascular, o que ficou conhecido com Critérios de UCSF.

Em 2001, *Yao et al*<sup>29</sup> informaram que a expansão modesta dos limites de tamanho do tumor para além dos Critérios de Milão não parece afetar negativamente a sobrevida após TH. Além disso, outros resultados validaram a habilidade dos critérios de UCSF para discriminar prognósticos após o transplante de fígado, e, para servir de seleção como critério de TH, com um risco semelhante ao de recorrência de tumor, quando comparado com os Critérios de Milão.

Outros estudos realizados por *Bussutil*<sup>28</sup> na *Dumont-UCLA Transplant Center, Los Angeles*, demonstraram claramente que pacientes com CHC, além dos Critérios de Milão, mas dentro dos critérios de UCSF, têm bons resultados após o TH, embora a expansão dos critérios de inclusão deva ser feita cautelosamente.

*Koller FL et al*<sup>30</sup> em 2007, concluíram que a taxa de pacientes que estavam vivos e livres do tumor após o transplante de fígado, no primeiro e quarto ano foi, respectivamente, de  $94,1 \pm 5,7\%$  e  $81,1 \pm 9,9\%$ , no grupo pertencente ao critério de Milão. Na mesma época, no grupo dos Critérios de Extensão (UCSF), a sobrevida de 1 e 4 anos foi respectivamente de  $90,5 \pm 6,4\%$  e  $76,8 \pm 10,5\%$ . Ocorreram cinco recidivas tumorais em 17 meses pós-transplante, sendo 1 no grupo de Milão e 4 no grupo de Extensão, o que confirma que a expansão dos critérios pode ser realmente segura.

O Sistema MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) atribui uma pontuação para cada paciente, com base no cálculo que leva em conta a Creatinina sérica, Bilirrubina e INR <sup>30</sup>. A pontuação MELD demonstrou ser uma ferramenta útil para estimar a mortalidade em pacientes com doença hepática crônica e cirrose, passando a ser um critério utilizado como instrumento de benefício para alocação de fígado <sup>31</sup>. Atualmente, é o critério utilizado pela *United Network for Organ Sharing* (UNOS) no Brasil e em diversos países para determinar priorização de paciente em lista de espera de transplante de fígado e, conseqüentemente, alocação de órgãos <sup>30</sup>. Vale ressaltar que, quanto maior a pontuação MELD, maior é o risco de mortalidade, e, assim, a listagem é prioritária <sup>31</sup>.

Um dos grandes problemas do TH é o da escassez de órgãos e isso faz com que um paciente com CHC listado para transplante corra o risco da progressão do tumor, a tal ponto que o transplante não é mais possível. No Brasil, um dos preditores de exclusão da lista de transplante inclui tumores múltiplos e tumores com diâmetro superior a 5 cm, por causa da progressão do tumor. O período médio de espera diminuiu de 2,28 anos, para 0,69 anos com o sistema MELD. <sup>35</sup>

Normalmente são utilizadas opções para retardar a progressão do tumor enquanto os pacientes estão na lista de espera, são estas: ressecção cirúrgica, radioablação, alcoolização, e a quimioembolização. <sup>35</sup> Devido à escassez de doadores de órgãos, nem todos os pacientes que necessitam do transplante podem recebê-lo. Por isso, é atualmente aceito que a ressecção hepática é a melhor opção para o tratamento do CHC pequeno, quando a função hepática está bem preservada, e que o TH é o preferido quando a função hepática está gravemente comprometida (*Child-Pugh* classe B ou C). <sup>31</sup>

A outra opção, diante da escassez de enxertos de fígado, é o Transplante de Fígado de Doador Vivo (TFDV), que deverá se tornar um dos principais tratamentos para pacientes com carcinoma hepatocelular e cirrose hepática. Diversos trabalhos mostram que o resultado do TFDV é o mesmo do Transplante de Fígado Doador Cadáver (TFDC), por isso o TFDV, agora se tornou o principal tipo de transplante de fígado, especialmente para crianças. <sup>33</sup>

A utilização do lobo direito, o que representa mais de dois terços do volume do fígado na maioria dos casos, é considerada uma opção para TFDV em adultos. Outra opção seria o Transplante Dominó; transplante hepático com o fígado de pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), pois quando transplantado para um paciente que não possui PAF o órgão passa a funcionar normalmente.<sup>33</sup>

O prognóstico após o transplante de fígado entre os pacientes com CHC melhorou com a quimioterapia adjuvante, e agora, a sobrevida em 5 anos após o TH é de 70%.<sup>33</sup>

Terapias Imunológicas e Oncológicas para CHC podem ajudar a prevenir a recorrência do tumor e nos ajudar a obter melhores resultados após o TH.<sup>33</sup> Entre os fatores preditores de recorrência do CHC, inclui-se o estágio patológico superior ao critério de UCSF, micro ou macro invasão vascular e AFP > 500 ng / mL.<sup>29</sup>

Concluimos, após esse estudo, que o transplante hepático é, atualmente, o tratamento de escolha como terapia eficaz de primeira linha para os pacientes com CHC que estão dentro dos critérios de Milão e/ou dos critérios de UCSF. Sua eficácia como um tratamento decorre do fato de ser capaz de tratar não apenas a malignidade primária, mas também retirar o fígado cirrótico ou tumorigênico.<sup>30</sup>

O número de pacientes à espera de transplante versus a disponibilidade de órgãos, no entanto, permanece um problema, pois os órgãos dos doadores apresentam-se como recurso limitado.<sup>34</sup> Portanto, torna-se um desafio para os Programas de Transplante Hepático selecionar pacientes que devem ser transplantados. Os pacientes com bom estado geral, com boa reserva hepática, *Child Pugh A*, e os com CHC pequeno aguardarão a evolução da sua doença. No CHC com tumor pequeno e boa função hepática poderá ser oferecida outra opção terapêutica, reservando, assim, os transplantes de fígado para aqueles com insuficiência hepática importante ou com CHC que encaixam nos critérios atualmente aceitos.<sup>31</sup>

Tal escassez de doadores de fígado significa que os novos métodos de aquisição de fígado devem ser explorados como o TFDV ou Transplante Dominó.<sup>33</sup> Porém, a mais importante estratégia para combater a doença, deve incorporar a prevenção e detecção precoce.<sup>30</sup>

### 5.3 RESSECÇÃO HEPÁTICA

Tratamentos potencialmente curativos para CHC incluem hepatectomia parcial, transplante hepático e a terapia ablativa local.

Entre estes, a Ressecção Hepática(RH) é considerada como um tratamento padrão, mesmo em estágio médio e avançado.<sup>53</sup> Esse método terapêutico oferece maior chance de cura para pacientes com tumores anatomicamente localizados e função hepática preservada. Com os avanços nas técnicas cirúrgicas e o manuseio peri-operatório, o resultado em curto prazo da RH melhorou dramaticamente ao longo das últimas décadas<sup>6</sup>.

O prognóstico em longo prazo, no entanto, continua sendo insatisfatório por causa da frequente recidiva loco-regional, que, juntamente com a concomitante perda gradativa da função hepática, são as principais causas de óbito<sup>6</sup>.

O objetivo da hepatectomia parcial visa uma ressecção com uma margem segura que evite a recidiva tumoral e preserve a função parenquimal, o que torna apenas 20-30% dos pacientes elegíveis devido à presença de tumores multifocais ou reserva hepática limitada no momento do diagnóstico<sup>53, 8, 58, 59</sup>.

Assim, a margem de ressecção é um fator que tem sido avaliado pela sua influência sobre o resultado em longo prazo após ressecção do CHC, mas seu significado permanece controverso<sup>7, 8</sup>.

Alguns estudos têm demonstrado que a margem de ressecção de menos de 1 cm foi um fator prognóstico negativo em relação à sobrevida global<sup>7, 8</sup> e sobrevida livre de recorrência<sup>13,14</sup>, já outros não encontraram essa correlação<sup>7,8</sup>.

Em geral, uma excisão larga de um tumor maligno com uma margem adequada é considerada importante para assegurar a erradicação da doença e evitar a reincidência.

No entanto, tal conceito não pode ser aplicável ao CHC, que é caracterizada por duas únicas características patológicas. Primeiro, a propagação ocorre principalmente intra-hepática 68% a 96%<sup>16</sup> por meio de invasão da veia portal, que é totalmente diferente da forma como outros tumores invadem em torno do tecido. Em segundo lugar, a recorrência multicêntrica é comum e poderia ocorrer em qualquer parte do fígado remanescente<sup>7</sup>.

Em um estudo analisado, a estreita e larga margem de ambos os grupos tinha uma alta taxa de recorrência (78% e 75% respectivamente, em 5 anos), e a maioria das recidivas ocorreu no resto do fígado em um segmento distal ou vários segmentos, indicando uma origem metástases hepáticas ou carcinogênese multicêntrica, sendo que a maioria das recidivas ocorreu no fígado remanescente<sup>7</sup>.

A margem de 1 cm é importante para prevenção microscópica do tumor principal, porém isso constitui apenas 4% de todas as recorrências pós-operatório e não podem evitar o envolvimento da invasão venosa e nódulos satélites que são fatores independentes para recorrência<sup>7</sup>.

As taxas de sobrevivência em 1, 3 e 5 anos no grupo de margem positiva e negativa foram 73% e 83%, 33% e 61%, 29% e 50% respectivamente ( $P = 0.004$ ). Já as taxas acumulativas de retorno em 1,3 e 5 anos no grupo de margem positiva e negativa foram 62% e 44%, 83% e 63%, 83% e 73%, ( $P = 0.004$ )<sup>7</sup>.

Nota-se também que o tamanho do tumor maior que 5 cm ( $P = 0.006$ ), presença de microssatélites ( $P = 0.010$ ), invasão venosa ( $P = 0.001$ ), TNM estágio III / IV ( $P = 0.001$ ) e peri-transfusão ( $P = 0.001$ ) são considerados fatores de risco para recorrência<sup>7</sup>, porém, em pacientes com função hepática limitada, a preservação do fígado deve ter prioridade sobre uma ressecção ampla margem<sup>7</sup>.

Em outro estudo prospectivo, pacientes com *Child - Pugh classe A*, sem cirrose; com CHC solitário (nódulo único, e sem depósitos brutos do tumor por satélite e invasão vascular) foram submetidos randomizadamente à hepatectomia parcial, visando grosseiramente uma estreita margem de ressecção (1 cm) ( $n = 84$ ) e uma ampla (2 cm) ( $n = 85$ )<sup>8</sup>.

Os principais resultados estatisticamente significativos encontrados foram: Para o 1º, 2º, 3º e 5º ano de taxa global de sobrevivência para o grupo de margem estreita foi respectivamente de 92,9%, 83,3%, 70,9%, 49,1%, sendo que o resultado para o grupo de margem ampla foi, respectivamente de 96,5%, 91,8%, 86,9%, 74,9% (P= 0.008)<sup>8</sup>.

Em pacientes com CHC  $\leq$  2 cm, no 1º, 2º, 3º e 5º ano pós ressecção, a taxa de sobrevida global para os grupos de margem estreita foi respectivamente de 100,0%, 90,0%, 60,0%, 60,0%, sendo o computo para margem larga respectivamente de 100,0%, 100,0%, 100,0%, 100,0% (P= 0,017)<sup>8</sup>.

No 1º, 2º, 3º e 5º ano, a taxa de sobrevida livre de recorrência para o grupo de margem estreita foi de respectivamente 71,4%, 58,3%, 49,2%, 40,9%, e para os de margem ampla foi de 84,7%, 77,7%, 65,5%, 52,7% (P= 0,046)<sup>8</sup>.

Um ano após a recorrência, a taxa de sobrevida de 1 e 2 anos para o grupo de margem estreita foi de 58,2% e 32,7%, já para os de margem larga o resultado foi respectivamente de 83,0% e 59,5%, (P= 0,017)<sup>8</sup>.

Por outro lado, uma margem de 2 cm é recomendado para pacientes com um CHC macroscopicamente solitário, especialmente para CHC < 2 cm, sem invasão vascular, desde que fatores anatômicos e a gravidade da cirrose subjacente permitam que tal ressecção seja viável<sup>8</sup>.

Com o mais profundo reconhecimento da patologia do CHC, os critérios racionais da margem cirúrgica negativos são inicialmente determinados da seguinte forma: (1) margem de > 2 cm livre de tumores < 5 cm de diâmetro; (2) Margem > 1 cm livre de tumores 5-10 cm, e (3) Margem > 0,5 cm livre de tumores > 10 cm. Mais de 90% da hepatectomias que preencham os critérios acima mencionados podem alcançar margem cirúrgica negativa.<sup>54</sup> Assim, o tecido hepático saudável deve ser reservado, tanto quanto possível durante a ressecção radical, de modo a aumentar a segurança operacional, para facilitar a recuperação pós-operatória.<sup>53</sup>

O tratamento do CHC pequeno (solitário  $\leq 5$  cm ou dois ou três tumores de  $\leq 3$  cm) com *Child-Pugh classe A* em pacientes com doença crônica (Hepatite crônica ou cirrose) com a função hepática preservada ainda é controversa. Estudos têm mostrado resultados superiores de sobrevida após o transplante em comparação com ressecção<sup>9,10</sup>, já outros apresentam taxas similares<sup>9</sup>.

A escassez de doadores de órgãos tem sido um grande entrave para o uso do transplante de fígado para CHC. Recentemente, uma estratégia alternativa de ressecção primária, seguida de transplante hepático em caso de retorno ou deterioração da função hepática (Transplante de salvamento) foi proposta para esses pacientes. Essa estratégia parte da premissa que a maioria das recidivas após ressecção de carcinoma hepatocelular de pequeno porte são ainda transplantáveis<sup>9</sup>.

A *University of Hong Kong Medical Center* e o *Hepatobiliary Service at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* realizaram um trabalho referente à ressecção do CHC de pequeno porte e os resultados apresentaram 2,8% de mortalidade peri-operatória<sup>10</sup>, no qual os 5 anos de sobrevida global de 70% é comparável à de 60% a 74% relatados na recente série do transplante para a CHC de mesma característica<sup>9,10</sup>.

No entanto, a sobrevida livre de doença em 5 anos nesta coorte de pacientes foi apenas de 36%<sup>9</sup> e 48%<sup>10</sup> enquanto a taxa correspondente após o transplante foi de cerca de 60%<sup>9,10</sup>.

Assim, a menor taxa de recorrência do tumor tem sido o principal argumento por defender o transplante de carcinoma hepatocelular em pequenos tumores em *Child-Pugh classe A*<sup>9</sup>. Em relação à recorrência, estudos mostram que 51%<sup>9</sup> ou 55%<sup>10</sup> apresentaram recidiva, e o tempo médio entre a ressecção e a recidiva do tumor é de 16 meses ( $P=0.024$ ). Usando os mesmos critérios para o transplante primário de CHC, 79%<sup>9</sup> e 80%<sup>10</sup> pacientes com tumores solitários ou oligonodular confinados para o restante do fígado foram elegíveis para transplante de salvamento.

Em 1, 3, 5, e 10 anos a taxa de sobrevivência dos transplantáveis é 85%, 53%, 30% e 22% respectivamente, em comparação com 43%, 32%, 16% e 0%, com recidiva não transplantável ( $P=0.033$ )<sup>10</sup>.

Porém o benefício de sobrevivência do transplante primário em relação à ressecção começa a desaparecer assim que a espera de tempo para um enxerto exceder 6-10 meses<sup>9</sup>.

Em relação ao CHC de estágio IVA, que inclui invasão de ramo da veia porta ou das veias hepáticas, órgãos adjacentes com exceção da vesícula biliar, tumores múltiplos bilobares ou perfuração do peritônio visceral, a terapia ablativa local e o transplante de fígado geralmente não são indicados devido à invasão vascular e o tamanho do tumor<sup>11</sup>.

Assim, mesmo com a ressecção hepática, estudos mostram que sobrevida global em 5 anos no estágio IV é de 17,8% o que é significativamente pior do que a fase I, II ou III que apresentam respectivamente 78,0%, 64,7% e 32,2% ( $P < .001$ )<sup>11</sup>. Da mesma forma, a sobrevida livre da doença em 5 anos no estágio IVA é 7,2% e do estágio I, II, III é 50,9%, 38,0%, e 14,4% ( $P < .001$ )<sup>9,11</sup>.

Além disso, trabalhos mostram que a sobrevida global<sup>9</sup> e livre<sup>11</sup> referentes à doença dos pacientes com tumores envolvendo um ramo portal principal ou veias hepáticas (mediana de 6,0 meses) são significativamente piores que os com invasão tumoral de órgãos adjacentes (mediana de 15,1 meses,  $P=0,04$ ), tumores múltiplos bilobares (mediana de 25,7 meses,  $P=0,02$ ), ou perfuração do peritônio visceral (mediana de 19,0 meses,  $P=0,04$ )<sup>9</sup>.

Apesar dos resultados de sobrevivência não serem considerados satisfatórios, eles parecem ser melhores do que aqueles relatados após Quimioembolização Transarterial(TACE) para CHC avançado<sup>8</sup>.

Assim, na ausência de um tratamento mais eficaz, a ressecção hepática deve ser oferecida aos pacientes cirróticos com estágio IV CHC, desde que haja uma reserva adequada para função do fígado<sup>11</sup>.

Logo, os resultados de sobrevida livre de recorrência em 5 anos são significativamente piores em pacientes com CHC estagio III ou IVA 14% P ( $< .001$ ), cirróticos 28% (P=0.022), invasão vascular 12% (P $< .001$ ), tumores oligonodular 0% (P=0.029)<sup>9</sup>.

Em relação à técnica operatória de grandes CHC, um estudo prospectivo e randomizado demonstra que a abordagem anterior resulta em melhor sobrevida que a abordagem convencional, visto que uma imobilização do lobo hepático direito pode levar a um sangramento excessivo causado pela avulsão das veias hepáticas, isquemia prolongada do fígado remanescente, rotação do ligamento hepatoduodenal, ruptura tumoral e derramamento de células cancerosas para a circulação sistêmica. Para evitar as desvantagens acima mencionadas, a anterior abordagem pode ser adotada. A técnica envolve inicial controle de fluxo vascular, preenchimento de transecção do parênquima e controle de fluxo completo venosa, antes da mobilização hepática<sup>12</sup>.

Ressecção radical para CHC intermediário-avançado é indicada como segue: 1) CHC nódulo único com tumor grande ou pseudocápsula, e tecido hepático com menos de 30% destruído que foi medido por TC ou RM, ou mais de 50% a hipertrofia hepática compensatória; 2) CHC múltiplos com 3 ou menos nódulos localizados em um lobo ou segmento do fígado<sup>55, 56</sup>. Deve ser salientado que os nódulos do tumor limitado para o fígado não são a indicação absoluta operatória. O resultado de ressecção radical poderia ser afetado pela ocorrência multicêntrica de CHC, nódulo tumor adjacente ao vaso sanguíneo principal ou ducto biliar, e a insuficiência hepática induzida pela cirrose coexistindo<sup>57</sup>.

As indicações de ressecção paliativa para CHC intermediário-avançado são: 1) CHC múltiplos com 3-5 nódulos tumorais, superior à metade do fígado, 2) CHC múltiplos com nódulos localizados em 2-3 segmentos adjacentes ou a metade do fígado, mais de 50% hipertrofia compensatória no fígado livre de tumor demonstrada por exames de imagem, 3) CHC central com mais de 50% hipertrofia compensatória no fígado livre de tumor; 4) metástase linfonodal hilar deve ser resolvido durante a hepatectomia e 5) invasão de órgãos ao redor do fígado, tais como o estômago,

cólon, diafragma, glândula adrenal direita, etc., e neoplasia metastática única longe do fígado (metástase pulmonar, por exemplo) deve ser ressecado<sup>55</sup>.

#### 5.4 TERAPIAS ABLATIVAS

Diversos artigos científicos relatam que as Terapias Ablativas (TA) têm alcançado lugar de destaque entre os tratamentos para o CHC, principalmente quando o alvo é um tumor de pequena proporção. Esse destaque é devido às limitações da cirurgia ou pela presença de um fígado cirrótico, e, por isso, as técnicas de ablação térmica têm se tornado terapias padrões para CHC nessas situações.<sup>47</sup>

Porém, a indicação para tratamento com tais terapias deve seguir alguns critérios de elegibilidade para evitar danos hepáticos, como o nível de bilirrubina total < 3 mg/dl, contagem de plaquetas > 50.000 /mL e o tempo de protrombina não menos de 50%.<sup>45</sup>

A Ablação por Radiofrequência (ARF), Ablação por Microondas (AM), Laser Ablação (LA), Crioterapia e Injeção Percutânea de Etanol (IPE) são técnicas que fazem parte das Terapias Ablativas.

A ARF é uma técnica aceita mundialmente para o tratamento de tumores hepáticos irresssecáveis<sup>47</sup> realizada com segurança por via percutânea em 97% dos casos, com uma eficácia da técnica primária em 83% e uma taxa de complicações muito baixa.<sup>60</sup> Para sua realização, utilizam-se eletrodos que conduzem a corrente elétrica, provocando agitação iônica local e calor friccional subsequente. As temperaturas superiores a 50°C produzem a coagulação do tecido. O principal fator que limita o tamanho da zona de ablação com todos esses dispositivos é a perfusão hepática, pois o fluxo normal do sangue através do fígado produz um resfriamento tecidual. Nessa situação, um método de superar essa limitação é ocluir temporariamente o fluxo da artéria hepática e o da veia porta, ou de qualquer uma delas isoladamente, o que reduziria o fluxo sanguíneo para o fígado, não interferindo na área em que está sendo utilizado o aumento da temperatura.<sup>47</sup>

O tamanho de um nódulo para ablação com as novas agulhas utilizadas pode chegar a um diâmetro até de 5 cm, sendo que um diâmetro em torno de 3 cm o de tamanho ideal, e a sua localização preferencialmente a mais profunda no parênquima hepático. Nódulos adjacentes ao diafragma, à vesícula biliar, aos grandes canais biliares e, especialmente, estruturas do tubo digestivo devem ser abordados com cautela.<sup>47</sup>

As contra indicações para o tratamento incluem tumores que excedem a um diâmetro superior a 5 cm e a evidência de tumor extra-hepático. A Ablação por Radiofrequência também é contra indicada na maioria dos pacientes com cirrose *Child-Pugh* classe C, ou seja, em casos de hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, ascite mal controlada e encefalopatia grave.<sup>47</sup>

A ARF é indicada para pacientes na fila de transplante, pois estudos mostram que após o tratamento alguns pacientes se mantêm elegíveis por 1 ano ao transplante ou não necessitam mais deste.<sup>60</sup>

A Ablação de tumores hepáticos pode ser realizada por via percutânea, laparoscópica ou por laparotomia, usando várias técnicas de imagem de orientação, incluindo, US, TC e RM.<sup>47</sup>

A abordagem percutânea pode ser utilizada em doentes com menos de 5 tumores, cada um medindo menos que 5 cm de diâmetro; todos visíveis através de US, TC e RM, com rota segura de acesso.<sup>46,47</sup>

Uma abordagem intraoperatória (por laparoscopia ou laparotomia), pode ser necessária em pacientes com tumores com diâmetro em torno que 5 cm, não adequadamente visualizados por imagem e inacessíveis por via percutânea, ou tumores diretamente adjacentes ao tubo digestivo.<sup>47</sup>

Em estudo feito pelo Departamento de Cirurgia Oncológica, da Universidade de Missouri na Columbia foi demonstrado que a ARF realizada em tumores com menos de 4cm de diâmetro, com uma abordagem cirúrgica aberta e ressecção

hepática simultânea foi associada a uma melhora na recorrência do sitio de ablação.<sup>46</sup>

Como o equipamento atual produz de forma viável ablações de cerca de 3 cm em torno da ponta da agulha, tumores maiores que 3 cm, em sua maioria, necessitam de múltiplas ablações de sobreposição, a fim de serem completamente destruídos.<sup>47</sup>

Na AM, as mesmas são emitidas em torno de uma antena bipolar e a ponta da agulha induz um campo elétrico, que faz com que alterne a vibração e rotação das moléculas de água ao redor dos tecidos, resultando uma coagulação térmica.<sup>47</sup>

Apesar das diferenças entre as tecnologias aplicadas, as indicações, contraindicações e os critérios de seleção de pacientes para AM são semelhantes aos apresentados por ARF. *Seki et al*<sup>47</sup>, mostraram que a AM, combinada com a quimioembolização, é uma forma eficaz e segura de tratamento para pacientes com nódulos pequenos de CHC entre 2 e 3 cm de diâmetro.

Outra técnica da Terapia Ablativa é a AL, que tem se mostrado eficaz na indução de necrose completa em CHC, porém o período de tratamento geralmente é mais longo do que o das outras técnicas de ablações térmicas, podendo ser superiores a uma hora no caso de uma grande ablação.<sup>47</sup>

Estudos indicam que a AL parece ser mais eficaz para grandes CHC quando combinado com TACE. Indicam ainda que as complicações da AL são semelhantes às de outras técnicas.

Todas essas técnicas estão sendo amplamente utilizadas em pacientes que não são candidatos à cirurgia, e em casos onde a ressecção é impossível, visto que possuem menor custo, menor morbidade, podem ser realizadas em ambiente ambulatorial e são facilmente usadas para tratamento de recorrência intra-hepática, aumentando a sobrevida após a reincidência.<sup>47</sup>

Em todas estas técnicas, é crucial para destruição do tumor uma circunferência de aproximadamente 5 a 10 milímetros de parênquima hepático normal adjacente, pois a exata margem do tumor é incerta e doenças microscópicas podem existir na borda do tecido em volta do tumor.<sup>47</sup>

Em um estudo comparativo sobre eficácia e sobrevida livre da doença em tratamentos que utilizaram TA e Ressecção Cirúrgica mostrou-se que a eficácia e sobrevida livre de doença foram as mesmas para pacientes com CHC solitário de 5 centímetros de diâmetro ou menor.<sup>37</sup>

A ARF sugere que pode oferecer, em longo prazo, semelhante resultado à ressecção cirúrgica de nódulo único, quando combinados com tratamentos multimodais. A Ressecção pode ser melhor utilizada para um grande CHC, enquanto a ARF pode ser realizada para um CHC irressecável, com disfunção hepática avançada.<sup>43</sup>

No entanto, as TA têm alcançado vantagem sobre a ressecção cirúrgica, por causar menores complicações pós-tratamento, menos dor e menor tempo de internação. Tal estudo também expôs que, para a TA ser considerada um tratamento eficaz para pequenos CHC solitários, o tratamento inicial com a ARF deve ser seguido pela avaliação de tumor residual viável com TC, quatro semanas após o tratamento. Se o tumor residual viável estiver presente, outra sessão da ARF tem que ser ministrada.<sup>37</sup>

*Mazzaferro et al*<sup>38</sup>, no ano de 2004, confirmaram que a ARF é uma eficaz ponte para o transplante de fígado, pois foi capaz de controlar a progressão do tumor sem complicações adicionais e agir como uma ponte efetiva para o transplante, desde que o tumor fosse pequeno em todos os candidatos. Nenhuma rápida progressão do CHC ou invasão vascular foi observada durante o período pré-transplante.

Outra técnica que também tem sido amplamente utilizada como terapia padrão em pequenos CHC é a IPE, na qual se injeta etanol absoluto diretamente nas lesões através de agulhas finas, podendo conseguir necrose completa das lesões e, por isso, alguns pesquisadores relataram que a sua sobrevivência, em longo prazo, possa a ser semelhante à da cirurgia. Porém, a sua eficácia não é muito confiável, porque a disseminação do etanol injetado é fortemente condicionada pela cápsula ou septos das lesões.<sup>39</sup>

Entretanto, de acordo com estudo prospectivo realizado pelo Departamento de Gastroenterologia da Universidade de Tóquio, no qual comparou IPE e ARF, foi constatado que a ARF é superior à IPE para CHC pequeno, uma vez que a sua taxa de sobrevida é maior, algo em torno de 74% (95% CI: 65% -84%) para ARF e 57% (95% CI: 45% -71%) para IPE, em 4 anos<sup>39</sup>. Foram encontradas recorrências em 78 casos tratados com ARF e em 90 casos com a IPE.

A ARF tinha 88% menos risco de progressão local do tumor do que a IPE (risco relativo de 0,12 [IC 95%: 0,03-0,55],  $P < 0,006$ ) pelo teste de Wald.<sup>39</sup>

Este resultado provavelmente pode ser explicado pelo fato da ARF reduzir o retorno global, local e a progressão do tumor, através de seu efeito antitumoral local mais confiável.<sup>39</sup>

Além disso, a ARF tem sido relatada como sendo superior à IPE, por causa de uma taxa ligeiramente superior de necrose completa do tumor (IPE *versus* ARF, 80% *versus* 90%), e pela necessidade de menos sessões de tratamento (ARF *versus* IPE, 1,2 *versus* 4,8) em CHC menores ou iguais a 3 cm.<sup>40</sup>

A limitação da distribuição homogênea do etanol em torno da margem de segurança do tumor alvo pode também explicar a recorrência local mais frequente.<sup>40</sup>

Entretanto, de acordo com pesquisa realizada pelo Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário de Taiwan, inicialmente, a terapia da IPE, é considerada uma alternativa de tratamento de pacientes com pequenos CHC, e com pobre reserva hepática e para aqueles em que a ressecção representaria um risco

de insuficiência hepática. No entanto, vários estudos têm demonstrado resultados similares, ou ainda, melhores com IPE do que com a ressecção cirúrgica após uma média de seguimento de 37,7 meses.<sup>42</sup>

O IPE foi utilizado, na maioria das vezes, para CHC menores que 3cm de tamanho. Isso, provavelmente, deve-se, porque o etanol puro é uma substância que induz a necrose do CHC, mas a quantidade total de injeção do etanol é limitada a menos que 10 ml, e, às vezes, é difícil de penetrar através de todas as partes do nódulo, quando o tamanho do CHC for expressivo.<sup>45</sup>

Essa terapia é mais utilizada em pacientes *Child-Pugh B*, enquanto a ressecção é adequada para pacientes com carcinoma hepatocelular pequeno, em fígados não cirróticos ou cirrose hepática compensada (*Child-Pugh A*).<sup>44</sup>

Mas, quando se utiliza a ARF, podemos ampliar o diâmetro do CHC para 3 a 5 cm, pois é um método que permite ablação extensa de tumores maiores e com poucas sessões<sup>45</sup>, por isso a ARF tem sido amplamente realizada para tumores hepáticos primários, e metastáticos.<sup>47</sup>

Estudos controlados demonstraram que ARF apresenta maior sobrevida e menor recorrência do que o IPE<sup>47</sup>, porém a ARF possui maior potencial de complicações graves do que o IPE, incluindo lesões de calor do trato gastrointestinal do ducto biliar, do diafragma e de estruturas adjacentes<sup>44</sup>. O IPE tem a vantagem de ser barato, conveniente e seguro. Com essas vantagens o IPE, continuará a ser uma prática modalidade para o tratamento do CHC de pequeno porte, especialmente em países em desenvolvimento<sup>42</sup>.

Conclui-se que a ressecção cirúrgica ainda é o tratamento estabelecido para CHC sempre que a reserva funcional hepática permitir. No entanto, em pacientes com cirrose, especialmente quando a doença hepática crônica é causada por hepatite viral, a alta taxa de recorrência do tumor causada pela persistência do agente causal pode justificar a busca de opções alternativas.

Porém, qualquer tratamento não cirúrgico proposto para os pacientes elegíveis à ressecção tem de ser avaliada de forma muito cuidadosa, de preferência, no contexto de uma equipe multidisciplinar em que o cirurgião está envolvido na decisão clínica, e como parte de estudos prospectivos controlados.<sup>41</sup>

O tratamento do CHC, em pacientes com doença hepática crônica, é um grande desafio. Com a intenção de evitar o risco de insuficiência hepática, que pode surgir após ressecção deste órgão.<sup>41</sup>

Dentre os tratamentos com TA que têm sido propostos, a ARF tem progressivamente ganhado consenso, devido à eficácia, tolerabilidade e baixo risco do procedimento.<sup>41</sup>

## 5.5 QUIMIOEMBOLIZAÇÃO TRANSARTERIAL

Quimioembolização transarterial (TACE) consiste na embolização seletiva da artéria de alimentação de um tumor precedida pela injeção de agentes quimioterápicos responsáveis pela necrose tumoral<sup>16</sup>.

Normalmente, a veia porta é responsável pelo fornecimento da maior parte de sangue para o fígado (75% - 85%) com a artéria hepática fornecendo apenas um papel de suporte (20% - 25%). Este equilíbrio é profundamente alterado no CHC em que a artéria hepática se torna praticamente a única fonte de sangue ao tumor (90% - 100%).

Esta é a configuração anatômica que é explorada na terapia regional. Assim, a artéria hepática é usada como fonte para tratar o tumor, enquanto que a parte não tumoral do fígado é menos afetada<sup>17, 18</sup>.

Os agentes quimioterápicos mais utilizados são: doxorubicina, epirrubicina e cisplatina, que podem ser misturados com lipiodol como um veículo, que é seletivamente retido dentro dos tecidos cancerosos por várias semanas<sup>16, 32</sup>.

A quantidade de Lipiodol administrado (10 - 30 ml) e de drogas anticâncer (mg 40 - 100) foi decidida com base no número, localização e diâmetro das lesões<sup>18</sup>. ALT, PT e bilirrubina significativamente ( $P < 0,0001$ ) aumentaram 24 h após TACE e depois diminuíram progressivamente até a alta<sup>18</sup>.

TACE tem sido usado com três objetivos: 1) Como um neoadjuvante na terapia para o HCC ressecável; 2) Como um tratamento paliativo para CHC irressecáveis; 3) Como terapia neoadjuvante antes do TOF em pacientes com pequenos ou maiores CHC. Qualquer terapia neoadjuvante que reduza ou retarde o aparecimento de recorrência intra-hepática, melhora os resultados das taxas de sobrevida livre e global da doença após a ressecção hepática. No entanto, os estudos ainda apresentam significados controversos<sup>20-24</sup>. Existem estudos que mostram o seguimento logo após o TACE. De acordo com critérios RECIST, a estabilidade tumor foi obtida em 34/39 pacientes (87,1%), e resposta parcial em 1 paciente (2,6%), enquanto a progressão ocorreu em 4 pacientes (10,3%) e, por meio de medições volumétricas, a redução do volume tumoral ocorreu em 17 pacientes (43,6%) e progressão no (56,4%), levando em consideração a inclusão do estágio mais avançado de pré-tratamento do tumor em relação ao tamanho, número e invasão da veia porta. Isso pode enfatizar o papel do TACE no controle local do tumor, mesmo nos estágios mais avançados do CHC<sup>61</sup>. Dessa forma, há estudos que não encontram diferença estatísticas entre as taxas de sobrevida livre e global no grupo controle e no grupo TACE<sup>17</sup>. Já outros mostram que a taxa de sobrevida livre da doença em 5 anos é significativamente pior no grupo TACE (28,6%) do que no grupo controle (50,6%)<sup>26</sup>.

A intenção do TACE pré-operatório é reduzir o tamanho do tumor, provocando necrose do tumor e prevenindo a disseminação de células tumorais durante a cirurgia<sup>19, 51, 52</sup>. No entanto, estudos mostram que o grau de margens de ressecção cirúrgica é similar para o grupo TACE-operatório 74,5% e o grupo controle 76,8%<sup>17</sup>.

O Institutional *Review Board of the Eastern Hepatobiliary* aprovou a realização de um estudo em pacientes com CHC  $\geq 5$  cm de diâmetro, cirróticos

compensados com *Child-Pugh classe A ou B*. A pesquisa prospectiva e randomizada foi realizada com um grupo TACE (52) e um grupo controle (56)<sup>17</sup>.

O grupo controle recebeu 3 sessões de TACE com um intervalo de 4 a 9 semanas<sup>17</sup>. Vale ressaltar, que estudos mostram que TACE é eficiente quando ela foi repetida apenas quando necessário por um acompanhamento com tomografia computadorizada ou ressonância magnética e não em intervalos programados. Há relatos de que após 6 meses de quimioembolização 80%, o tamanho médio do tumor não havia mudado<sup>18, 25</sup>.

Os resultados demonstram que TACE pré-operatório não é indicado devido à ausência de resposta tumoral à terapia, tornando-se um estágio mais avançado e pacientes com má função hepática não suportam complicações associadas ao TACE pré-operatório, como aderências peri-hepática ( $P < 0,001$ ), tornando a ressecção mais difícil em relação ao maior tempo cirúrgico (64,1 vs 70,2 minutos ( $P < 0,042$ ); comprometimento da função hepática ( $P < 0,029$ ) com maior deterioração da cirrose hepática e lesão inflamatória; maior dificuldade no tratamento transarterial futuro em caso de CHC recidivante; necrose tumoral parcial pode tornar as células remanescentes tumorais mais susceptíveis a se deslocarem para a corrente sanguínea durante a ressecção hepática<sup>17</sup>.

Em relação à terapêutica paliativa, o prognóstico ainda permanece obscuro por causa do estágio avançado e insuficiência hepática associados ao diagnóstico, além da alta taxa de recorrência intra-hepática em 5 anos de 79% - 80%, após ressecção hepática<sup>19</sup>, e de 83% após IPE<sup>27</sup>. Já o transplante hepático apresenta uma sobrevida global de 5 anos entre 18% e 25% nestes pacientes<sup>16</sup>. Além disso, a invasão vascular e o tamanho do tumor nestes pacientes tornam inviável a realização das terapias acima<sup>11</sup>.

Estudos mostram que TACE apresenta taxa de mortalidade de 5%, sendo considerada uma modalidade terapêutica segura com uma sobrevida de 5 anos de 26% HCC irresssecáveis<sup>48</sup>.

Em relação a uma terapêutica paliativa, o *Liver Cancer Study Group of Japan*<sup>49</sup> mostrou a frequência de tratamento para CHC como terapia inicial: TACE 36,4% dos 16.941 pacientes, a ressecção cirúrgica 31,3%; terapia de ablação local, tais como IPE, AM e ARF para 26,8%, e outros para 5,5%.

Além disso, TACE serve para o tratamento de focos intra-hepáticos recorrentes em 52% dos pacientes que desenvolveram após tratamento anterior<sup>48</sup>.

O estudo prospectivo randomizado realizado pelo *Liver Cancer Study Group of Japan* com 8510 pacientes com CHC irressecável submetidos à TACE mostra que as taxas de sobrevida global de 5 anos de acordo com o sistema de estadiamento TNM I, II, III e IV-A foram 47%, 32%, 20% e 10%, respectivamente, com diferença significativa entre eles ( $P = 0001$ ). Já a taxa de sobrevivência global em 5 anos de acordo com as classes A, B e C foi de 33%, 21% e 8%, respectivamente, com significância estatística ( $P = .0001$ ). Nesses pacientes, o vírus da hepatite C foi mais prevalente do que o vírus da hepatite B (74% para 11%, respectivamente). Os cinco fatores independentes em relação ao fator prognóstico foram: grau de dano hepático, tamanho do tumor, número de lesão (s), grau de invasão da veia porta e valor da AFP<sup>48</sup>.

Recentemente, foi demonstrado que TACE melhora a sobrevida em comparação com os melhores cuidados de suporte em pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável e apresenta melhores resultados em pacientes assintomáticos com funções hepáticas preservadas sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática do tumor<sup>48</sup>.

A terapia neoadjuvante pré transplante, é considerada uma estratégia eficaz de "ponte" para evitar a progressão tumoral que ocorre em até 50% dos pacientes na lista de espera por um doador e tornar CHC em estágio intransplantável em estágio transplantável<sup>16,19</sup>. Poderia controlar a invasão, status do palco tumor, aumento de volume do fígado remanescente, e diminuir a taxa de recorrência do tumor<sup>53</sup>.

Estudos mostram uma taxa de sobrevida global em 5 anos para o estadio II é de 76%-94% e para o estadio III/IV de 41%-66%. Vale ressaltar que o HCC de estadio III apresenta maior probabilidade de sucesso do que o estadio IV (34% vs 10,5%,  $P < 0,026$ ). Já o estadio II apresenta 94% de probabilidade contra 31% no estádio III/IV ( $p < 0,001$ )<sup>16,19</sup>.

A Taxa de sobrevida livre de recorrência em 5 anos é 62,6% no estadio II, e 50% no estadio III / IV<sup>16, 19</sup>.

O estadio II 27/76 (35,5%); estadio III 40/17 (42,5%); estadio IV 36/10 (28%) apresentaram resposta parcial. Já o estadio II 27/76 (35,5%); estadio III 40/12 (30%); estadio IV 36/15 (41,5%) apresentaram doença progressiva. Porém, mesmo com a progressão tumoral, os pacientes do estadio II não precisaram ser removidos da lista de espera por um doador e em pacientes com estádio II/IV, pois apresentaram taxa de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos foi de 100%, 100%, e 94,1% no grupo TACE + Transplante e 47,6%, 10,4% e 5,2% no grupo TACE<sup>16,19</sup>.

Há relatos que o Transplante hepático apresenta uma Taxa de sobrevida global em 5 anos de 70% - 90% em estadio II e uma Taxa de recorrência inferior a 15%. Já transplante hepático associado à TACE + Transplante apresenta uma taxa de recorrência 2,4% estágio II e 30% - 40% estadio III/IV<sup>16, 25,50</sup>.

Conclui-se que TACE não é indicado como terapia neoadjuvante. Porém, em relação ao tratamento de CHC irsecaveis, apesar de uma sobrevida global baixa, dentre as outras terapias, é a mais eficaz para esses pacientes. Já em relação à terapia neoadjuvante pré-transplante tem sido indicado para pequenos carcinomas que esperam por um órgão disponível e compatível e para grandes carcinomas com estagio avançado com objetivo de tornarem esses pacientes candidatos ao transplante.

Sabe-se ainda que a presença de trombose da veia porta principal, metástase extra-hepática, *Child-Pugh classe C*; perda da função hepática grave; shunts artério-portal é considerada como contraindicações para TACE<sup>53</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

Estabelecido o diagnóstico de CHC, torna-se fundamental que seja ofertada a conduta terapêutica mais apropriada para o paciente. De modo geral, analisam-se características relacionadas ao tumor (tamanho, número, localização), ao paciente (condição clínica global, grau de disfunção hepática, presença de hipertensão portal)<sup>3</sup>.

Dessa forma, de acordo com Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification and treatment Schedule o tratamento é baseado de acordo com o estadiamento de TNM e classificação de child Pugh.

De acordo com os critérios de MELD e UCSF o TH é a terapia mais indicada, porém em caso de escassez de doadores a RH seguida por transplante de salvamento é a opção mais viável. TACE e TA são terapias alternativas mais indicadas para CHC irressecáveis.

Conclui-se, que o CHC é um tumor de difícil tratamento. Porém, nas últimas décadas, particularmente na dependência de tratamentos neoadjuvantes associados aos tratamentos curativos, o prognóstico tem melhorado.

## REFERÊNCIAS

- 1 CONTE, V.P. Carcinoma Hepatocelular. Parte 1. Considerações Gerais e Diagnóstico. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v.37, n.1, jan./mar. 2000.  
Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S00042803200000100012&lang=pt>
  
- 2 TORO,A.;ALEJANDRA,B.;SANIN,M.;LONDOÑO,N.Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular. **Medellín**,v.20,n.1,jan./mar.2007.  
.Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0121-07932007000100007&lang=pt>
  
- 3 SILVA,M.;MATTOS,A.;FONTES,P.R.;WAECHTER,F.L.;LIMA,L.P. Avaliação da ressecção hepática em pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v.45, n.2, abr./jun. 2008.  
Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0004-28032008000200002&lang=pt>
  
- 4 Freitas,A.;Parolin,M.B.;Stadnik,L.;Coelho,J.C. Carcinoma hepatocelular: impacto do tempo em lista e das formas de tratamento pré-operatório na sobrevida do transplante de fígado cadavérico na era pré-MELD em um centro no Brasil. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo,v.44,n.3,jul/set. 2007.  
Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0004-28032007000300002&lang=pt>
  
- 5 CONTE, V.P. Carcinoma Hepatocelular. Parte 2.Tratamento. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v.37, n.2, abr./jun. 2000.  
Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0004-28032000000200012&lang=pt>
  
- 6 CHUNG,M.;LIU,C.; CHAN,S.; LAM,M.;POON,T.P.;IRENE,O.L.;FAN,T.;WONG,J. - Randomized, Controlled Trial of Postoperative Adjuvant Interferon Therapy After Resection of Hepatocellular Carcinoma. **Annals of Surgery**, v. 245,n.6, jun. 2007.  
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1876947/?tool=pubmed>
  
- 7 TUNG-PING,P.; SHEUNG,T; WONG,J. Significance of Resection Margin in Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. **Annals of Surgery**,v. 231,n.4,p.544-551.2000.
  
- 8 MING,S.;PING,R.;JUN,L.;ZHANG,Y.;CHEN,M.;YEE,L.. Partial Hepatectomy With Wide Versus Narrow Resection Margin for Solitary Hepatocellular Carcinoma A Prospective Randomized Trial. **Annals of Surgery**,v.245,n.1,jan.2007.  
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867934/?tool=pubmed>
  
- 9 RONNIE,P.;T; SHEUNG,T.;CHUNG,L.,CHI,L.;WONG,J. Long-Term Survival and Pattern of Recurrence After Resection of Small Hepatocellular Carcinoma in Patients With Preserved Liver Function.

Implications for a Strategy of Salvage Transplantation. **Annals Of Surgery**, Hong Kong, v. 235, n. 3, p.373–382, mar.2002.

10 CHARLES, H.; RUO, L.; FONG, Y.; JARNAGIN, W.; SHIA, J.; BLUMGAR, H.; DEMATTE O, P. Resection of Hepatocellular Carcinoma in Patients Otherwise Eligible for Transplantation. **Annals of Surgery**, v.238, n.3, p.315–323, set.2003.

11 Poon Ronnie Tung-Ping, Fan Sheung Tat, Ng Irene Oi-Lin, Wong John - Prognosis After Hepatic Resection for Stage IVA Hepatocellular Carcinoma A Need for Reclassification - **Annals of Surgery**, v. 237, n. 3, p. 376–383. 2003.

12 Liu Chi Leung, Fan Sheung Tat, Cheung Siu Tim, Lo Chung Mau, Ng Irene O., Wong John - Anterior Approach Versus Conventional Approach Right Hepatic Resection for Large Hepatocellular Carcinoma A Prospective Randomized Controlled Study- **Annals of Surgery** •v. 244, n. 2, August. 2006.

13 Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, et al. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. **Surgery**. v.;131, p.311–317. 2002.

14 Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. **Annals of Surgery**, v. 242. p 252–259. 2005.

15 Bernardino Rampone, Beniamino Schiavone, Antonio Martino, Carmine Viviano, and Giuseppe Confuorto - Current management strategy of hepatocellular carcinoma - **World J Gastroenterol**, v. 15, n 26, p. 3210–3216, July. 2009 - Disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710775/?tool=pubmed>.

16 M. Lesurtela, B. M ullhauptb, B. C. Pestalozzic, T. Pfammatterd and P.-A. Clavien - Transarterial Chemoembolization as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis - **American Journal of Transplantation**, Blackwell Munksgaard, v. 6, p. 2644–2650. 2006.

17 Wei-Ping Zhou, MD, Eric C. H. Lai, Ai-Jun Li, Si-Yuan Fu, Jian-Ping Zhou Ze-Ya Pan, Wan Yee Lau, Meng-Chao Wu - Prospective, Randomized, Controlled Trial of Preoperative Transarterial Chemoembolization for Resectable Large Hepatocellular Carcinoma - **Annals of Surgery**, v. 249, n. 2, February. 2009.

18 JORDI BRUIX, MARGARITA SALA, JOSEP M. LLOVET - Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma - **GASTROENTEROLOGY**, v.127, p.179–188. 2004.

19 William C. Chapman, Majella Doyle, Jourdan E. Stuart, Neeta Vachharajani, Jeffrey S. Crippin, Christopher D. Anderson, Jeffrey A. Lowell, Surendra Shenoy, Michael D. Darcy, Daniel B. Brown - Outcomes of Neoadjuvant Transarterial Chemoembolization to Downstage Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation - **Annals of Surgery**, v. 248, n. 4, October. 2008.

- 20 Lau WY, Lai EC. Neoadjuvant/Adjuvant/Chemoprevention therapy and Tumor Downstaging. In: Lau WY, ed. *Hepatocellular Carcinoma*. Singapore: **World Scientific Publishing Co Ltd**, v.1, p.709–737. 2008.
- 21 Lau WY, Yu SC, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. **J Am Coll Surg**, v.1, n.202, p.155–168. 2006.
- 22 Zhang Z, Liu Q, He J, et al. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **Cancer**; v.89, p. 2606–2612. . 2000.
- 23 Luo YQ, Wang Y, Chen H, et al. Influence of preoperative transcatheterarterial chemoembolization on liver resection in patients with resectable hepatocellular carcinoma. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int.**, v.1, p. 523–526. 2002.
- 24 Choi GH, Kim DH, Kang CM, et al. Is preoperative transarterial chemoembolization needed for a resectable hepatocellular carcinoma? **World J Surg**, v.31, p.2370–2377. 2007.
- 25 Rodolfo Sacco, Marco Bertini, Pasquale Petruzzi, Michele Bertoni, Irene Bargellini, Giampaolo Bresci, Graziana Federici, Luigi Gambardella, Salvatore Metrangolo, Giuseppe Parisi, Antônio Romano, Antonio Scaramuzzino, Emanuele Tumino, Alessandro Silvestri, Emanuele Altomare, Claudio Vignali, and Alfonso Capria - Clinical impact of selective transarterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: A cohort study - **World J Gastroenterol.**, v. 15, n. 15, p. 1843–1848. April, 2009.  
Disponivel em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670411/?tool=pubmed>
- 26 Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization reduces long-term survival rate after hepatic resection for resectable hepatocellular carcinoma. **Eur J Surg Oncol.**, v. 32, p.773–779. 2006.
- 27 Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Ohyama K, Horie Y, Suou T, Kawasaki H, Ikawa S. Predictive factors for intrahepatic recurrence after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. **Cancer**, v. 88, p. 529–537. 2000.
- 28 DUFFY, J.P. et al. Liver Transplantation Criteria For Hepatocellular Carcinoma Should Be Expanded A 22-Year Experience With 467 Patients at UCLA. **Annals of Surgery**,, Los Angeles, v.246, n.3, p.502-511, set., 2007.
- 29 YAO, F. Y. et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. **American Journal of Transplantation**, San Francisco, CA, v. 7, p. 2587–2596, jul.2007.
- 30 KOLLER, F. L.; GEEVARGHESE, S. K.; GORDEN, D. L. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Current Role and Future Opportunities. **Current Pharmaceutical Design**, Nashville, TN, v. 13, n. 32, p. 3265-3273, 2007.

- 31 ISHIZAKI, Y.; KAWASAKI, S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). **Journal of Gastroenterology**, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, v. 43, p.18-26, 2008.
- 32 YAO, F. Y. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Beyond the Milan Criteria. **American Journal of Transplantation**, San Francisco, CA, v. 8, p. 1982-1989, jun.2008.
- 33: SUEHIRO, T. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Surgery, Higashi-ku, Fukuoka**, v. 131, n. 1, p. 190-194, jan. 2002.
- 34 GLEISNER, A. L. et al. Survival benefit of liver transplantation and the effect of underlying liver disease. **Surgery**, Rio Grande do Sul, Brazil, St. Louis, MO, Baltimore, MD, v.1, p. 1-13, 2009.
- 35 BEFELER, A. S.; HAYASHI, P. H.; DI BISCEGLIE, A. M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology**, St Louis, Missouri, v. 128, n. 6, p. 1752-1764, mai. 2005.
- 36 SCHWARTZ, M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma, **Gastroenterology**, New York, NY, v. 127, n. 5, p. 268-276, nov. 2004.
- 37 CHEN M.S. et al. A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. **Annals of Surgery**, Guangzhou, China, v. 243, n. 3, p. 321-328, mar. 2006.
- 38 MAZZAFERRO, V. et al. Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation A Prospective Study. **Annals of Surgery**, Milan, Italy, v. 240, n. 5, p. 900-909, nov. 2004.
- 39 SHIINA, S. et. al. A Randomized Controlled Trial of Radiofrequency Ablation With Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology**. Tokyo, Japan, v. 129, n. 1, p. 122-130, jul. 2005.
- 40 LIN, S.M. et. al. Radiofrequency Ablation Improves Prognosis Compared With Ethanol Injection for Hepatocellular Carcinoma <4 cm. **Gastroenterology**. Taipei, Taiwan, v. 127, n. 6, p. 1714-1723, dez. 2004.
- 41 VIVARELLI, M. et. al. Surgical Resection Versus Percutaneous Radiofrequency Ablation in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma on Cirrhotic Liver. **Annals of Surgery**. Verona, Italy, v. 240, n. 1, p. 102-107, jul. 2004.
- 42 HUANG, G.T. et. al. Percutaneous Ethanol Injection Versus Surgical Resection for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma A Prospective Study. **Annals of Surgery**. Taipei, Taiwan, v.242, n. 1, p. 36-42, jul. 2005.
- 43 OGIHARA, M.; WONG, L. L; MACHI, J. Radiofrequency ablation versus surgical resection for single nodule hepatocellular carcinoma: Long-term outcomes. **HPB**. Honolulu, Hawaii, v. 7, p. 214-221, 2005.

- 44 LIN, S.M.; CHU, C.M. Percutaneous tumor ablation or surgical resection for small hepatocellular carcinoma? **Journal of Gastroenterology**. Taipei, Taiwan, v. 22, p. 1643–1649, 2007.
- 45 OMATA, M. Treatment of Hepatocellular Carcinoma by Percutaneous Tumor Ablation Methods: Ethanol Injection Therapy and Radiofrequency Ablation. **Journal of Gastroenterology**. Tokyo, Japan, v. 127, p. 159-166, 2004.
- 46 KUVSHINOFF, B. W.; OTA, D. M. Radiofrequency ablation of liver tumors: Influence of technique and tumor size. **Surgery, Columbia, Mo**, v. 132, p. 605-612, 2002.
- 47 HEAD, H. W.; DODD, G. D. Thermal Ablation for Hepatocellular Carcinoma. **Journal of Gastroenterology**, v.1, p.1-6. 2009.
- 48 KENICHI TAKAYASU, SHIGEKI ARII, IWAO IKAI, MASAO OMATA, KIYAMU OKITA, TAKAFUMI ICHIDA, YUTAKA MATSUYAMA, YASUNI NAKANUMA, MASAMICHI KOJIRO, MASATOSHI MAKUUCHI, YOSHIO YAMAOKA - Prospective Cohort Study of Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in 8510 Patients - the Liver Cancer Study Group of Japan - **GASTROENTEROLOGY**, v.131, p. 461–469. 2006.
- 49 Ikai I, Arii S, Ichida T, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Yamaoka Y. Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. **Hepatol Res**, v. 32, p.163–172. 2005.
- 50 K Hoffmann, H Glimm, B Radeleff, G Richter, C Heining, I Schenkel, A Zahlten-Hinguranage, P Schirrmacher, J Schmidt, MW Büchler, D Jaeger, C von Kalle, P Schemmer. Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib® versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation. **BMC Cancer**, v.8, p. 349. 2008.
- 51 Wei-Zhu Yang, Na Jiang, Ning Huang, Jing-Yao Huang, Qu-Bin Zheng, Quan Shen - Combined therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation for small hepatocellular carcinoma - **World J Gastroenterol.**, v. 15, n.6, p. 748-752, February. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653446/?tool=pubmed>
- 52 Guang Chen, Da-Qing Ma, Wen He, Bao-Feng Zhang, and Li-Qin Zhao - Computed tomography perfusion in evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma . **World J Gastroenterol.**, v. 14, n. 14, p. 5738–5743. October. 2008. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748211/?Tool=pubmed>.
- 53 Zong-Ming Zhang, Jin-Xing Guo, Zi-Chao Zhang, Nan Jiang, Zhen-Ya Zhang, and Li-Jie Pan. Therapeutic options for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma. **World J Gastroenterol**, v.17, n. 13, p. 1685–1689, April 2011.

- 54 Wang J. The standardized strategy for hepatocellular carcinoma. **Shiyong Yixue Zazhi**. v.23, p.783–785. 2007.
- 55 Chen XP, Zhang ZW. Attach great importance to standardization of surgical treatment of hepatoma. **Zhonghua Xiaohua Waike Zazhi**. ;v.6, p. 5-7. 2007
- 56 Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, Iacono C, Piccirillo G, Lunardi M, Pistosso S, Valdegamberi A, D'Onofrio M, Guglielmi A. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients. **J Gastrointest Surg**. v. 13, p.1313–1320. 2009.
- 57 Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Tabone M. Liver resection for HCC with cirrhosis: surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines. **Eur J Surg Oncol**. v.35, p.11–15. 2009.
- 58 Molinari M, Kachura JR, Dixon E, Rajan DK, Hayeems EB, Asch MR, Benjamin MS, Sherman M, Gallinger S, Burnett B, et al. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**, v. 18, p. 684–692. 2006.
- 59 Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. **Gastroenterology**. v. 131, p. 461–469. 2006.
- 60 Derek A. DuBay, Charbel Sandroussi, John R. Kachura, Chia Sing Ho, J. Robert Beecroft, Charles M. Vollmer, Anand Ghanekar, Markus Guba, Mark S. Cattral, Ian D. McGilvray, David R. Grant & Paul D. Greig - Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation - **International Hepato-Pancreato-Biliary Association HPB**, v. 13, p. 24–32. 2011.
- 61 Thomas J Vogl, Nour-Eldin Nour-Eldin, Sally Emad-Eldin, Nagy NN Naguib, Joerg Trojan, Hans Ackermann, and Omar Abdelaziz - Portal vein thrombosis and arterioportal shunts: Effects on tumor response after chemoembolization of hepatocellular carcinoma, **World J Gastroenterol**. v.17, n.10, p. 1267–1275. March. 2011.

## ANEXO A

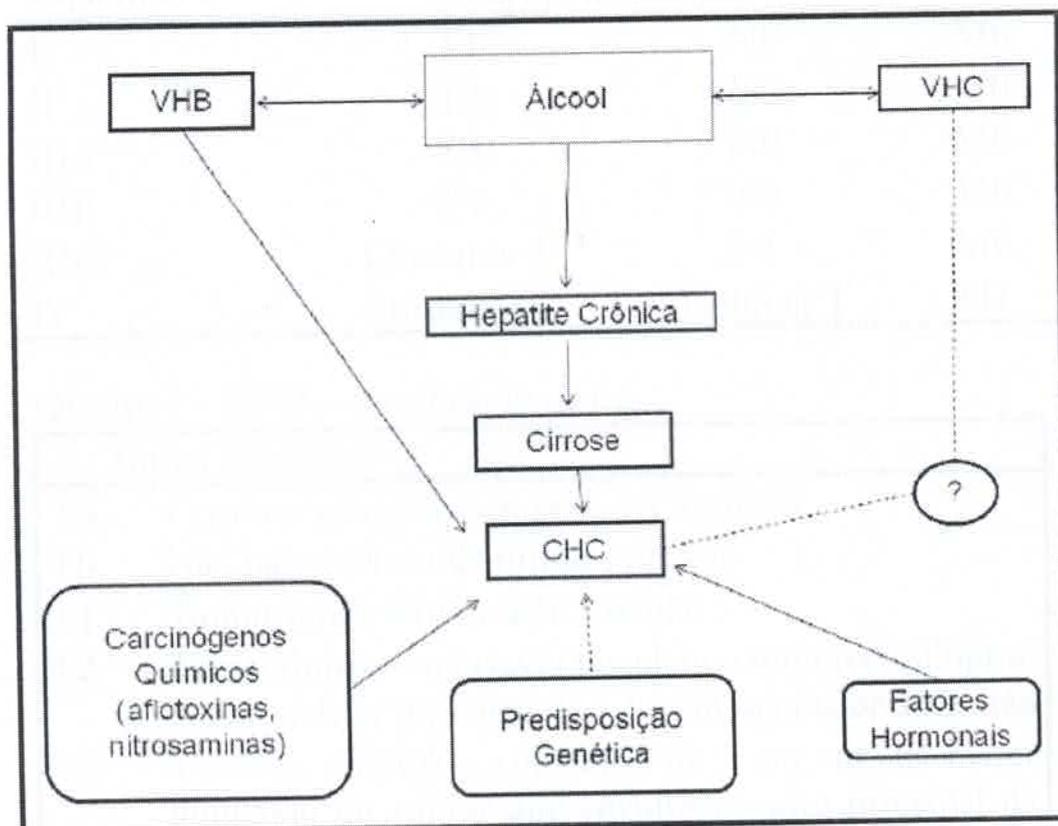


Figura 1 – Fatores etiológicos do carcinoma hepatocelular

Tabela 6 – Classificação Child-Pugh

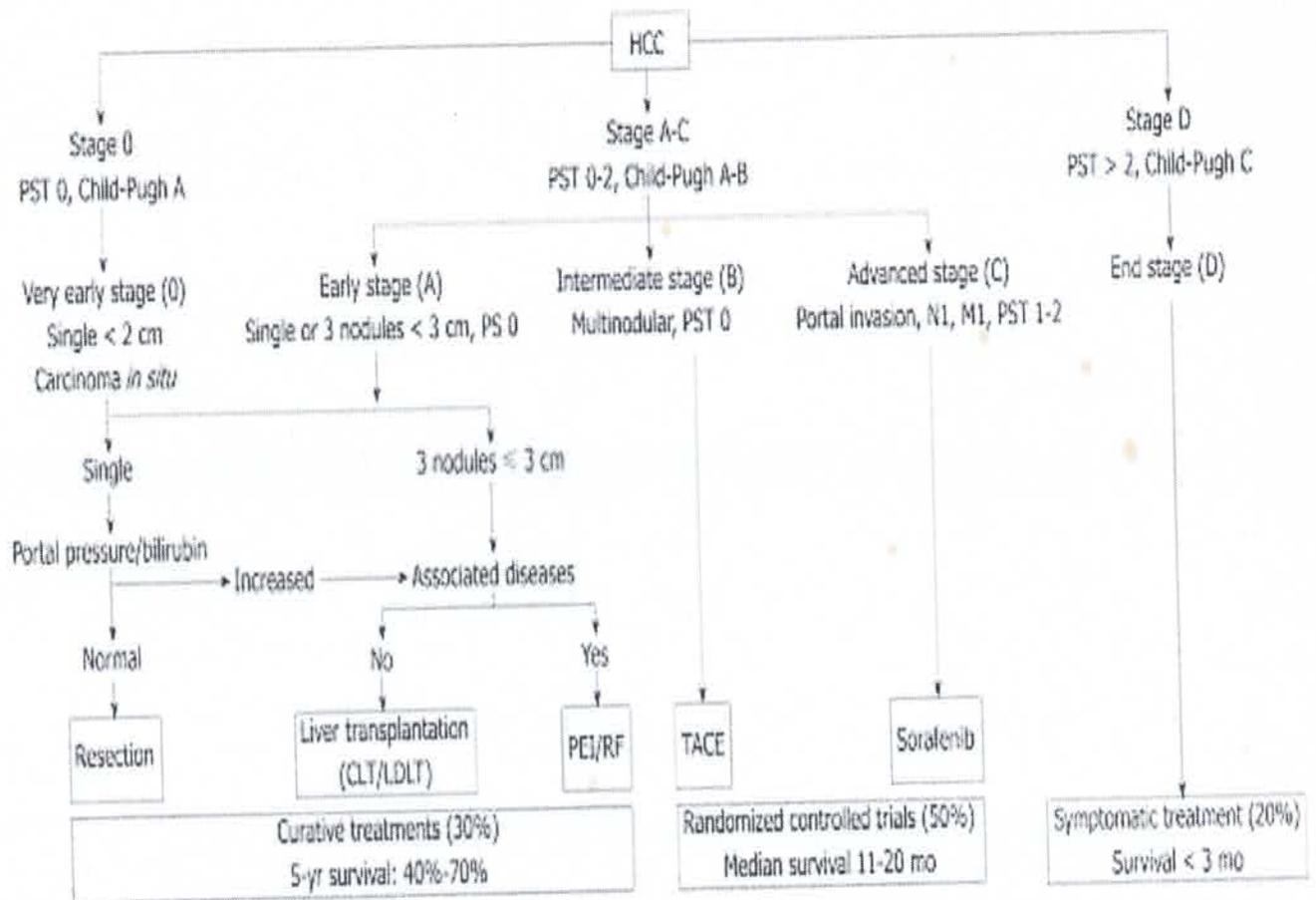
Parâmetros/Pontos	1	2	3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Bilirrubina (mg/dL)	1 a 1,9	2 a 2,9	> 2,9
TP (s)	1 a 3	4 a 6	> 6
Ascite	Ausente	Pouca	Moderada ou grande
Encefalopatia	Ausente	Grau 1 ou 2	Grau 3 ou 4

TP: Tempo de protrombina

Soma dos pontos: 0-5: A; 6-9: B; 10-15: C

Sobrevida em um ano: A: 67%; B: 37%; C: 18%

### Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification and treatment schedule



Bernardino Rampone, Beniamino Schiavone, Antonio Martino, Giuseppe Confuorto, World J Gastroenterol. 2009