

# CARCINOMA HEPATOCELULAR.

## Parte 2. Tratamento

Vinício Paride CONTE\*

**RESUMO** - São revisadas as formas de tratamento, particularmente as ressecções cirúrgicas, a quimioembolização arterial e as injeções percutâneas de etanol e de ácido acético. Alguns aspectos relativos à dieta, com particular atenção à aflatoxina B1 e aos retinóides, são abordados quanto ao seu desempenho na etiopatogenia e no tratamento da afecção mais comumente encontrada nos países em desenvolvimento. Em relação ao tratamento, fazem-se considerações também referentes ao uso de octreotíde, nitrosaminas e outras drogas. A coagulação intersticial a laser e as drogas de ação antivasculares também mereceram abordagem sucinta. O problema do carcinoma hepatocelular precoce e a sua destruição é sinalizado de modo sumário. A quimioprevenção com o uso do interferon alfa recombinante considerado e o transplante de fígado encerram a revisão, antes dos comentários finais.

**DESCRITORES** - Carcinoma hepatocelular; terapia.

Apenas 15 a 30% dos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular (CHC) são passíveis de ressecção cirúrgica definitiva<sup>(7)</sup> e, mesmo assim, o número de recorrências é significativamente alto.

### RESSECÇÃO HEPÁTICA (EXPERIÊNCIA JAPONESA)

MAKUUICHI et al.<sup>(34)</sup>, realizaram 367 hepatectomias em 352 pacientes, com mortalidade cirúrgica de 0,27% e mortalidade hospitalar de 0,82% e, obtiveram 5 anos de sobrevida média em 47,4% dos pacientes. Assim sendo, advogam como tratamento de eleição a ressecção cirúrgica para os pequenos cânceres, ao invés da sua alcoolização.

FARGES et al.<sup>(12)</sup> acreditam que o melhor tratamento para os cânceres recorrentes após ressecção cirúrgica, deve ser o

agressivo, com hepatectomias de repetição, associadas à quimioembolização e à injeção percutânea de etanol, nos casos irrisecáveis. Obtiveram cinco anos de sobrevida média em 30% dos pacientes.

OKUDA and The LIVER CANCER ...<sup>(48)</sup>, em 4031 pacientes, conseguiram ressecar apenas 361 deles (9%), ou seja, aproximadamente 1 de cada 10 pacientes.

The LIVER CANCER ...<sup>(28)</sup> analisou estatisticamente 12.887 pacientes com câncer primário do fígado e baseou suas conclusões em 4765 casos comprovados histologicamente, afirmando que menos de 20% deles foram passíveis de ressecção. Nesse sentido, enfatizam a importância de tratamentos alternativos.

OKUDA et al.<sup>(49)</sup>, em 229 pacientes que não receberam tratamento específico, tiveram sobrevida média de 1,6 meses,

\* Livre-Docente do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. Endereço para correspondência: Dr. Vinício Paride Conte - Av. Brigadeiro Faria Lima, 1993 - Cj. 21 - 01451-001 - São Paulo, SP.

sendo de 0,7 meses para o estágio 3, 2 meses para o estágio 2 e 8,3 meses para o estágio 1. Por outro lado, a sobrevida média para os ressecados foi de 25,6 meses para o estágio 1 e 12,2 meses para o estágio 2. Observaram também que a sobrevida dos casos cirúrgicos foi melhor. O tratamento médico prolongou a sobrevida nos estádios 2 e 3, porém não no 1. A embolização transarterial foi melhor que a quimioterapia, no estágio 2.

WU et al.<sup>(64)</sup>, em 21 pacientes com idade maior ou igual a 80 anos e em 239 pacientes mais jovens, praticaram a ressecção cirúrgica dos tumores, com bons resultados comparados aos dos mais jovens, quando no primeiro grupo as condições cardiovasculares o permitiram, e concluem que naqueles octogenários, a ressecção está indicada, pois, em alguns casos, obtiveram sobrevida de 10 a 15 anos.

NAGASUE et al.<sup>(41)</sup>, durante 10 anos, praticaram hepatectomias parciais devido a CHC em 63 pacientes cirróticos, sendo 46 deles classe B e 17 classe C da classificação de Child-Turcotte, com o intuito de avaliar os fatores prognósticos envolvidos nessas mesmas ressecções. Dentre os oito fatores clínicos avaliados (sexo, idade, abuso de álcool, diabetes, classe de Child, varizes esofágicas, embolização transarterial (TAE) antes da cirurgia e quimioterapia anterior), os cinco relativos ao estado funcional hepático (plaquetas, protrombina, ALT, albumina,  $\alpha$ -fetoproteína (AFP)), os três cirúrgicos (extensão da ressecção, esplenectomia, perda de sangue durante o ato operatório) e os cinco patológicos (número de tumores, tamanho do tumor, estado da cápsula, invasão vascular e margem cirúrgica), concluem que apenas a idade dos pacientes ( $P = 0.0195$ ) e a classe Child ( $P = 0.0070$ ) mostraram ser fatores significantes de sobrevida na análise univariada. Além disto, aconselham evitar a embolização transarterial no pré-operatório desses pacientes.

Obtiveram sobrevidas de 1, 3 e 5 anos, nos pacientes Child classe B de 75,3%, 51,2% e 26,7%, respectivamente. No entanto, quando foi considerado um subgrupo mais jovem (com menos de 60 anos), tumor menor ou igual a 3 cm e classe B de Child, a sobrevida foi de 100%, 81,8% e 43,6%, ainda menores do que as obtidas nos transplantados de fígado; porém, devido a carência de doadores, consideraram as ressecções parciais como sendo as de primeira escolha no tratamento desses pacientes mais jovens, classe B, com tumores pequenos. Reservam os transplantes para os classe C, com as mesmas características restantes. Nos mais idosos, com pequenos tumores, classes B ou C, acreditam ser o tratamento de escolha a injeção de etanol ou de ácido acético. Nos tumores maiores de 5 cm, classe B, preferem a TAE super seletiva. Nos classe C, do mesmo grupo, apenas tratamento conservador paliativo.

### RESSECÇÃO HEPÁTICA (EXPERIÊNCIA OCIDENTAL)

MAZZIOTTI et al.<sup>(37)</sup> conseguiram ressecar 238 pacientes (44,7% do total), com mortalidade de 30 dias de 4,6%, de 9 anos de 9,3%, com sobrevida média de 5 anos de 41,3%. Nos transplantados

obtiveram mortalidade operatória de 6,2% e sobrevida média de 5 anos de 58,1%.

Assim sendo, a abordagem terapêutica por cateter tem sido cada vez mais utilizada.

### EMBOLIÇÃO TRANSARTERIAL (TAE) E LIPIODOL MARCADO COM IODO 131 (TACE)

DOYON et al.<sup>(11)</sup> fizeram embolização hiper seletiva da artéria hepática utilizando fragmentos de Spongel, em cinco casos de tumor maligno de fígado, sem nenhuma complicação maior, tendo sido respeitadas as contra-indicações, como hipertensão portal e insuficiência hepática. NAKAMURA et al.<sup>(42)</sup> usaram lipiodol e subsequentemente, embolização arterial com óleo iodado de mistura com diferentes drogas anti-câncer e gelfoam, TACE, obtiveram reais benefícios para os pacientes, particularmente para os irressecáveis e os recorrentes pós-cirúrgicos.

No sentido de evitar necroses maciças de tecido não-tumoral durante o TACE, deve-se atentar para dois aspectos importantes: o fluxo portal inadequado e a insuficiência hepática<sup>(63)</sup>. Os pacientes devem ser bem selecionados, a função hepática preservada, o fluxo portal normal e o tumor de área hipervascularizada bem delimitado. Nessas condições, a quimioembolização pode vir a ser curativa, particularmente quando se associa à injeção percutânea de álcool ou à ressecção cirúrgica.

LAU et al.<sup>(26)</sup>, em estudo prospectivo com randomização, procuraram demonstrar que uma dose de TACE, aplicada no pós-operatório como adjuvante intra-arterial, poderia reduzir os índices de recorrências locais e aumentar a sobrevida média livre de tumor, nesses pacientes ressecados. Assim, dentro das 6 primeiras semanas após a ressecção, aplicaram 1850 MBq de lipiodol-131I em 21 pacientes e os compararam a 22 outros pacientes nas mesmas condições que, no entanto, não receberam a droga radioativa, obtendo 28,5% de recorrências contra 59% e sobrevida de 3 anos de 86,4% versus 46,3%, respectivamente em ambos os grupos.

### INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL (IPE)

Utilizada desde 1986<sup>(29)</sup>, baseia-se nos seguintes postulados: 1) o câncer inicial é localizado; 2) a ultra-sonografia pode detectá-lo nessa fase; 3) existe hipervascularização e o tumor tem menor consistência do que o fígado cirrótico a sua volta. Sendo assim, a difusão do etanol é mais fácil e seletiva no interior do tumor e a hipervascularização assegura a sua distribuição uniforme<sup>(30)</sup>. A sobrevida de cinco anos nesses pacientes é de 48%<sup>(31)</sup>.

### INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ÁCIDO ACÉTICO A 50% (IPA)

OHNISHI<sup>(46)</sup> comparou IPE versus IPA, em 126 pacientes, concluindo que a segunda foi mais efetiva, inclusive quanto à sobrevida dos pacientes.

## MEDIDAS DE ORDEM DIETÉTICA

Em certas regiões da África e do sudeste Asiático, o estado de portador “são” de hepatite vírus B (HBV) está estimado em mais de 30% da população. Há evidências de que a infecção viral passada ou persistente, está diretamente correlacionada ao CHC, o que pode explicar a alta incidência da doença nesses países em desenvolvimento.

A integração completa do genoma viral ao cromossomo do fígado do hospedeiro, pode permanecer dormente por muitos anos, até se expressar quando essas células forem expostas a agentes carcinógenos. Assim sendo, a integração do HBV-DNA aos genomas das células hepáticas humanas precede de muitos anos ao aparecimento dos CHC<sup>(56)</sup>.

Essas observações reforçam a hipótese de que nas áreas endêmicas de infecção HBV, existe maior vulnerabilidade do fígado à ação da aflatoxina e das nitrosaminas.

## AFLATOXINA B1 (AFT-B1), DIETA E CARCINOMA HEPATOCELULAR

Nas baixas altitudes de Kenia, Tailândia e Moçambique a incidência anual de CHC/100.000 habitantes é de 4,2, 6,0 e 25,4 e a ingestão diária de AFT-B1 (mcg/kg) 10,0, 45,0, e 222,4, respectivamente<sup>(39)</sup>.

O máximo por dia de aflatoxina permissível é 30 ng. Em certas regiões da Nigéria, a ingestão diária chega a 100-200 ng/dia<sup>(45)</sup>.

As aflatoxinas são metabolizadas no fígado pelo sistema microsômico mixed-function-oxidase (MFO), originando metabólitos, entre os quais, o potente carcinógeno, aflatoxicol, considerado o “reservatório” das aflatoxinas e dos seus metabólitos.

## ESTADO NUTRICIONAL/METABÓLITOS DAS AFLATOXINAS

As dietas pobres em proteínas retardam a formação dos metabólitos das aflatoxinas, por inibição do sistema MFO, e os efeitos aflatóxicos agudos predominam. As dietas ricas em proteínas, ao contrário, aumentam a atividade do sistema MFO, acentuando os efeitos carcinógenos das aflatoxinas.

Assim sendo, paradoxalmente, os pacientes desnutridos teriam grandes “reservas” de aflatoxicol no fígado, em estado de baixa atividade metabólica que, pelo tratamento dietético corretivo, voltaria a ser intensamente metabolizado, originando vários metabólitos reativos, alguns deles detoxicados e outros não, estes últimos podendo interagir com o DNA ou outros constituintes macromoleculares das células hepáticas.

A replicação dessas células geneticamente alteradas (integração do AFB1-2,3-epóxido) pode, em última análise, originar o câncer. Essas hipóteses encontram apoio em experimentação animal<sup>(43)</sup>.

Portanto, deve-se evitar alimentos contaminados com aflatoxinas, assim como os hipercolesterolemizantes. Restringe-se o consumo de proteínas, particularmente de caseína e caseinatos víride.

## USO DE RETINÓIDES/METABÓLITOS DO ÁCIDO RETINÓICO

MILLER<sup>(38)</sup> estudou nova classe de substâncias conhecidas como “agentes bloqueadores do metabolismo do ácido retinóico (RAMBAs)” no tratamento do CHC, utilizando o liarozole, que aumenta o nível intratumoral do ácido retinóico endógeno, resultando maior atividade antitumoral.

Os efeitos biológicos mais importantes dos retinóides na prevenção e no tratamento dos cânceres podem ser assim sumariados: a) indução da citodiferenciação; b) inibição da proliferação celular; c) estimulação da resposta imune do hospedeiro, d) aumento da citotoxicidade celular mediada; e) inibição da expressão oncogênica; f) inibição da angiogênese; g) supressão dos fenótipos transformados; h) apoptose; i) modulação da migração, adesão e invasão celulares; j) redução da colagenase e dos ativadores do plasminogênio; k) atividade antioxidante e inativação dos radicais livres, e l) estimulação do “epidermal growth factor” (EGF), “transforming growth factor-B” (TGF-B) e “tumor necrosis factor” (TNF).

Em conclusão, a falta de sucesso clínico com o uso de agentes anticânceres convencionais pode ser, em parte, devido ao tradicional conceito de que o câncer é mais um estado biológico do que um processo dinâmico. Esta redefinição do câncer como doença dinâmica se inicia com a carcinogênese e introduz a possibilidade da quimioprevenção.

Os retinóides preenchem todos esses pré-requisitos, particularmente os novos sintetizados, quanto à modulação endógena deles próprios. Essa quimioprevenção pode ser reforçada, associando-se aos retinóides exógenos ou a sua modulação endógena outras drogas anticâncer e até mesmo, como tratamento da própria doença cancerosa<sup>(38)</sup>.

## ÁCIDO POLIPRENÓICO

É um composto retinóide acíclico que inibe a hepatocarcinogênese em ratos e camundongos, usado por MUTO et al.<sup>(40)</sup> em seres humanos (89 pacientes), já tratados anteriormente pela ressecção e/ou pelo etanol, na dose de 600 mg/dia, e por randomização, em dois grupos de 45 indivíduos, durante 12 meses, obtendo significativa redução no desenvolvimento de um segundo tumor (16% versus 44%  $P = 0,004$ ), nesses pacientes, sem modificar o risco de recorrência local ou metastática do primeiro tumor.

## USO DE OCTREOTIDE

KOUROUMALIS et al.<sup>(25)</sup> obtiveram aumento de sobrevida média em 28 pacientes com hepatocarcinomas avançados, inoperáveis, tratados com octreotide, 250 mcg duas vezes por dia, alternando com outros 30 pacientes (grupo controle), sem nenhum tratamento, todos eles comparáveis quanto a sexo, idade, presença ou não de cirrose e estadiamento de Okuda e classificação de Child-Pugh, de 13 meses contra 4 meses do grupo controle ( $P = 0,002$ ).

O octreotide, análogo da somatostatina, de longa duração, provou ser benéfico para a sobrevida mais longa dos pacientes portadores de CHC avançados, sem efeitos colaterais mais sérios. Os receptores da somatostatina foram identificados em vários tumores malignos do pulmão, ovários, mamas, rins, cólons, e até em linfomas.

O octreotide exerce efeito regulador-supressor, provavelmente pela inibição da secreção do hormônio de crescimento, da insulina e/ou por ação direta sobre a produção do fator I insulina-like de crescimento, ou mesmo, ação direta inibitória sobre a angiogênese<sup>(59)</sup>.

Do ponto de vista molecular, sua atividade antimitótica torna-se evidente pela ativação dos seus receptores tumorais e estimulação da atividade da tirosina-fosfatase que, em última análise, ocasiona o colapso das células tumorais.

Os autores supracitados<sup>(25)</sup> utilizaram a dose de 250 mcg duas vezes/dia, em 28 pacientes com CHC inoperáveis e obtiveram sobrevida média de 13 meses contra 4 meses, em 30 controles que não receberam a droga.

## USO DE NITROSAMINA, GLICIRRIZINA E OUTRAS DROGAS

A dietil nitrosamina (DEN) foi usada em ratos, durante 12 semanas, associada a um potente inibidor da angiogênese antes e depois do aparecimento do CHC; no primeiro grupo não houve aparecimento de tumor, no segundo houve nítida redução do seu tamanho<sup>(19)</sup>.

KIM et al.<sup>(24)</sup> verificaram, em ratos, os efeitos inibidores da angiogênese em CHC induzido por dieta pobre em colina, utilizando a trietil nitrosamina (TNP 470).

A glicirrizina administrada de rotina a pacientes asiáticos com hepatite por vírus C (HVC), para diminuir níveis de aminotransferases, foi estudada retrospectivamente, no Japão, em 84 pacientes tratados durante 10 anos versus 109 de grupo controle, por ARASE et al.<sup>(1)</sup>, obtendo redução da incidência de CHC, nos tratados. A glicirrizina, experimentalmente em camundongos, na dose de 2 mg/dia, durante 25 semanas, reduziu de modo significativo a incidência de CHC e a porcentagem de células apoptóticas<sup>(58)</sup>.

A quimioterapia sistêmica ou regional e a supressão/inibição de hormônios sexuais<sup>(35)</sup> utilizando-se drogas como o etoposide, o tamoxifen<sup>(6)</sup> e a flutamida<sup>(5)</sup>, são pouco efetivas no tratamento do CHC.

## COAGULAÇÃO INTERSTICIAL A LASER (CIL)

HEISTERKAMP et al.<sup>(17)</sup>, após extensa revisão, preconizam a CIL no tratamento dos tumores hepáticos irresssecáveis como técnica atual pouco invasiva, prática, segura e de acesso percutâneo ou laparoscópico.

Os avanços técnicos havidos incluem fibras cilíndricas de emissão difusa de luz nas extremidades das hastes de comprimentos e calibres variáveis, refrigeradas a água, com oclusão simultânea do fluxo arterial hepático, indispensável durante o ato terapêutico.

A coagulação intersticial a laser permite destruição completa de tumores de até 5 cm de diâmetro.

O controle durante o tratamento pode ser feito com ressonância magnética que permite, inclusive, medição da temperatura intratumoral atingida.

Quanto à sobrevida dos pacientes assim tratados, o tempo decorrido ainda é curto para tomadas de conclusões definitivas, porém, há indícios otimistas, nesse sentido.

## DROGAS DE AÇÃO ANTIVASCULAR

HAYES et al.<sup>(16)</sup> acreditam na potencialidade do tratamento anticâncer utilizando drogas de ação antivascular, ou sejam, aquelas representadas por proteínas antiangiogênicas que inibem a formação vascular tumoral.

Considerando-se que os hepatócitos secretam altos níveis de proteínas plasmáticas, sendo a principal delas a albumina, deve-se ter em mente a secreção concomitante de glicoproteínas heterogêneas, muitas das quais com importantes funções homeostáticas, particularmente duas delas, o plasminogênio e o colágeno XVIII, precursoras, a primeira da angiostatina e a segunda da endostatina, ambas polipeptídios que inibem a proliferação das células endoteliais, da angiogênese e do fator de crescimento tumoral.

Considerando-se ainda que a angiogênese se constitui na formação de novos vasos, formação essa regulada por vários fatores (nutrientes, hormônios e oxigênio), essenciais para o crescimento e a disseminação (metástases) dos tumores, conclui-se que a sua inibição, através de drogas antiangiogênicas, acarretará significativa redução tanto do crescimento, quanto das metástases dos tumores.

Existem vários modos de abordagem desse tipo de tratamento, todos eles visando um único alvo – as células endoteliais dos vasos tumorais – células essas que serão certamente expostas às drogas carregadas por via sanguínea, atingindo diretamente o centro do tumor. Nenhum deles interfere com o balanço das proteínas angiogênicas, a saber, as angiopoietinas 1 e 2, os fatores controladores do desenvolvimento dos túbulos e os fatores de crescimento fibroblásticos 1 e 2, considerados primordiais na angiogênese.

Outras técnicas utilizam inibidores angiogênicos endógenos (angiostatina, endostatina) e marcadores específicos de células endoteliais na direção de toxinas ou anticorpos contra os vasos do tumor, com a finalidade precípua de provocar o enfarte tumoral (integrina alfa 1 e beta 3), com produção de anticorpos de regressão tumoral por apoptose celular endotelial.

Os inibidores sintéticos da angiogênese também podem ser utilizados (fumagilina, angiostatina, endostatina, trombospondina-1, esta atuando na agregação plaquetária sob regulação do fator p53), pois inibem a proliferação endotelial, atuando diretamente sobre as mesmas células<sup>(9)</sup>.

Resumidamente, as pesquisas sobre a angiogênese permitiram identificar vários agentes de comprovada eficiência no tratamento antivascular, em particular em modelos animais de cânceres humanos, sendo 19 deles utilizados em experimentação clínica, nas fases I e II, na sua grande maioria, em pacientes com tumores avançados metastáticos, resistentes a outros tipos de tratamento.

A real eficácia desses tratamentos antivasculares, ainda nas fases pré-clínicas I e II, está longe de ser avaliada com precisão no momento atual, necessitando de mais de uma década de estudos clínicos comparativos controlados duplo-cegos.

Outro aspecto do problema terapêutico paliativo é o representado pela história natural da doença e dos fatores prognósticos nos pacientes inoperáveis, não-tratados.

## RADIOTERAPIA INTERNA

HO et al.<sup>(18)</sup> utilizaram-na para tratamento de CHC primário e/ou metastático, injetando diretamente nos tumores primários microesferas especiais (90 Y) ou infundindo por via arterial 131 I lipiodol, com ótimos resultados nos dois grupos, ou sejam, 90,6% de redução apreciável dos tumores (com destruição completa em 8), no primeiro grupo, e em 17 no grupo lipiodol (92%). Nos metastáticos não houve respostas.

## QUIMIOTERAPIA

Até recentemente nenhum esquema havia funcionado bem.

OKADA<sup>(47)</sup> reserva a quimioterapia para aqueles casos sem indicações para os tratamentos padronizados tipo ressecção, injeção percutânea de etanol, de ácido acético, embolização arterial, 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 (fluorouacil, mitoxartrone, cisplatina), tendo obtido boa resposta em 29% dos pacientes, ou seja, sobrevida média de 5,6 m, de um ano em 27% e de dois anos, em 8%.

ROUGIER et al.<sup>(55)</sup>, utilizando químio, imuno e hormonioterapia obtiveram resultados abaixo dos esperados.

### *Carcinoma Hepatocelular Precoce*

TAKAYAMA et al.<sup>(60)</sup> acreditam ser o CHC precoce entidade clínica distinta, com altas taxas de cura, após ressecção cirúrgica, estudando 70 peças ressecadas de 70 pacientes classificados como T1 e com menos de 2 cm de diâmetro, considerados como CHC precoces (15 casos), CHC plenos (52 casos) e não-CHC (3 casos). Após seguimento de 6,3 anos concluíram que a sobrevida média de 5 anos foi de 93% versus 54%, respectivamente.

Quanto a sua conceituação, definem o CHC precoce, anatomopatologicamente, como lesão cancerosa estágio “0”, ou seja, bem diferenciada, sem destruição substancial da arquitetura hepática pré-existente, lembrando muito as lesões in situ microinvasivas, raramente invadindo vasos ou metastáticas, originadas de um precursor, sem alterações genéticas conhecidas que, em última análise, representam um estágio inicial da hepatocarcinogênese<sup>(22,57)</sup>.

## **DESTRUIÇÃO PRECOCE DE NÓDULOS EM FASE DE CRESCIMENTO**

Considerando-se que a moderna ultra-sonografia (US) permite a detecção de nódulos de 8 mm de diâmetro e os bons resultados obtidos com a aplicação percutânea de etanol nesses pequenos nódulos, admite-se a constante vigilância ultra-sonográfica desses pacientes. LENCIONI et al.<sup>(27)</sup> propõem a sua pronta destruição, assim que detectados forem, quer sejam eles CHC precoces, quer nódulos macro regenerativos (adenomatosos hiperplásticos), considerados lesões pré-cancerosas.

Mais de 85% dos CHC começam como nódulos solitários detectáveis à US, e a sua degeneração está nitidamente correlacionada ao seu tamanho (menores de 2 cm). Nessa fase, sua destruição é tecnicamente possível com pequeno número de injeções de etanol.

Diagnóstico mais acurado desses pequenos nódulos, utilizando-se quer a biopsia dirigida, quer a citologia aspirativa é muito difícil, dado o grande número de falso-negativos e ao alto grau de diferenciação desses tumores.

Maior desafio está sediado nos fígados cirróticos com esteatose difusa, nos quais a identificação de nódulos pequenos não-esteatóticos é obviamente muito difícil, senão impossível. Felizmente, esses nódulos neoplásicos são permanentes e de crescimento lento, o que permite, em alguns casos, o diagnóstico diferencial mediante observação prolongada, com o tratamento clínico da esteatose.

## TRATAMENTO PREVENTIVO

Nos países ocidentais, 80% dos cânceres primários do fígado ocorrem em cirróticos alcoólicos e por vírus C<sup>(21)</sup>. A incidência anual de CHC nesses pacientes, varia de 2% a 8%, média de 4,5%<sup>(10,50)</sup>.

Esses tumores são freqüentes e altamente preditivos. Sua incidência varia segundo a causa provável da cirrose. Por exemplo, os pacientes com doença de Wilson ou com doenças autoimunes são de risco baixo, porém muitos outros fatores podem ser preditivos. O sexo masculino, a idade acima de 50 anos, os sinais de doença hepática avançada, a presença de varizes de esôfago e os altos níveis de AFP são fatores preditivos importantes e servem para melhor avaliar esses riscos<sup>(14)</sup>. Do mesmo modo, as displasias de grandes células hepáticas encontradas em cerca de 20% dos pacientes cirróticos<sup>(3)</sup>. Nestes pacientes de alto risco a prevenção pode ser feita mediante transplante de fígado, destruição precoce de tecidos pré-neoplásicos nodulares, quimioprevenção e medidas dietéticas.

## QUIMIOPREVENÇÃO

O interferon-alfa-recombinante (r-INF- $\alpha$ ) tem efeito preventivo já demonstrado.

NISHIGUCHI et al.<sup>(44)</sup> publicaram incidência 9 vezes menor de CHC, após 4 anos de seguimento, em 45 pacientes com HVC tratados com 9 a 18 milhões de unidades de r-INF- $\alpha$ /semana, durante 12-24 meses

HARPER and DIENSTAG<sup>(15)</sup>, em 45 pacientes HVC, tratados com 6 milhões de unidades 3 vezes semana/3-6 meses, verificaram apenas dois casos de CHC, contra 17 no grupo controle.

Existe estreita correlação entre erradicação dos vírus e o grau de risco. Assim, entre 1022 pacientes HVC tratados e seguidos por 36 meses, o risco de câncer foi oito vezes maior nos não-respondedores do que nos respondedores sustentados<sup>(23)</sup>. Além disso, o r-INF- $\alpha$  tem ação antiproliferativa e antiangiogênica. Há, no entanto, estudos com resultados controversos quanto aos efeitos “protetores” do r-INF- $\alpha$ <sup>(4, 13)</sup>.

Assim, LLOVET et al.<sup>(32)</sup> estudaram a história natural e os fatores prognósticos em 102 pacientes com CHC, não-cirúrgicos, inoperáveis, não tratados, através de seguimento prospectivo, com randomização controlada e análise uni e multivariada. Nenhum deles era passível de tratamento radical (ressecção, transplante ou injeção de etanol) ou se apresentava em estado terminal e concluíram que a sobrevida média de um, dois e três anos, para os 48 pacientes no estágio O (sem fatores adversos), foi de 80%, 65% e 50%, e de 29%, 16% e 8%, em 54 pacientes com pelo menos um fator adverso presente (estádio I), respectivamente. Portanto, o prognóstico dos pacientes CHC inoperáveis não se mostrou homogeneamente mau e pode ser mesmo previsível, quando se pratica avaliação precisa, no sentido da presença de fatores adversos, como por exemplo, a invasão tumoral vascular portal ou extra-hepática.

## TRANSPLANTE DE FÍGADO (TF)

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<sup>(36)</sup> contra os 10% a 20%/ano dos ressecados<sup>(61)</sup>. 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.

RANJAN and JOHNSTON<sup>(53)</sup> acreditam que a controvérsia persiste, no entanto, com o aumento da experiência, os bons resultados têm aumentado, particularmente quando a seleção dos pacientes é feita com maiores cuidados, sendo semelhantes àqueles alcançados quando de transplantes executados por outras razões. Nos pacientes cirróticos, o transplante pode oferecer melhor sobrevida do que aquela das ressecções hepáticas.

Nos pacientes com CHC, os fatores de risco incluem a cirrose hepática, particularmente as provocadas pelos vírus B e C e as álcool induzidas. Nos países asiáticos deve-se considerar a aflatoxina como fator causal importante.

Os CHC não tratados evoluem com altíssima mortalidade. Somente 13% dos pacientes com tumores menores de 3 cm continuam vivos 3 anos depois do diagnóstico feito<sup>(33)</sup>.

Além disso, a maioria deles é multicêntrico (cerca de 80%), sendo que em 60% deles existe concomitantemente trombose portal e em 32,9% metástases linfáticas.

Portanto, é um tumor de difícil abordagem e as tentativas de tratamento não-cirúrgico têm sido desapontadoras.

A ressecção cirúrgica, por outro lado, é a única alternativa terapêutica e o transplante a última esperança, medida esta ideal para estes pacientes.

## ESTADIAMENTO DOS CHC

Baseia-se na classificação patológica pTNM, sendo:

Tx: tumor primário inaccessível

To: tumor primário sem evidência

T1: tumor solitário de 2 cm sem invasão vascular

T2: tumor solitário de 2 cm com invasão vascular ou tumor solitário maior de 2 cm sem invasão

T3: tumor solitário maior de 2 cm, sem invasão ou tumores múltiplos, um lobo, 2 cm, com invasão ou tumores múltiplos, um lobo, maiores de 2 cm com ou sem invasão

T4: tumores múltiplos, mais de um lobo ou qualquer tumor invadindo ramos portais ou veias hepáticas

(N) nódulo linfático regional

Nx: inaccessível

NO: nódulo sem metástases.

N1: nódulo com metástases

(M) metástases a distância

Mx: inaccessíveis

MO: ausência de metástases

M1: presença de metástases

## ESTÁDIOS

I: T1NoMo

II: T2NoMo

III: T1N1Mo

T2N1Mo

T3NoMo

IVa: T4 qualquer N Mo

IVb: qualquer T qualquer NM1.

A minoria de pacientes portadores de CHC é candidata à ressecção cirúrgica convencional (ressecção parcial) do fígado, devido ao estágio avançado da doença e/ou ao comprometimento dos dois lobos. Mesmo nos passíveis de ressecção, os índices de recorrência tumoral são bastante elevados (50% a 70%)<sup>(33)</sup>.

O transplante hepático está indicado em três categorias de tumores, ou sejam: na usual, incidental e fibrolamelar, sendo a sobrevida média de 2 anos, de 30% com decréscimo para 18%, aos 5 anos, na primeira categoria. Nas outras duas categorias a sobrevida média de 5 anos é de 57% e 55%, respectivamente<sup>(51)</sup>.

Quanto à presença ou não de cirrose associada ao CHC deve-se ressaltar que não existem diferenças significantes em relação à sobrevida de 5 anos, exclusão feita aos tumores fibrolamelares, que foram de 27,1% e 22,5%, respectivamente<sup>(52)</sup>. Há opiniões divergentes<sup>(2)</sup> que consideram os hepatocarcinomas nos não-cirróticos doença totalmente diferente daquela dos cirróticos.

Quando se consideram casuísticas, após o uso de ciclosporina, os resultados quanto à sobrevida melhoram. Assim, IWATSUKI et al.<sup>(20)</sup> durante 10 anos, trataram 76 pacientes com CHC através de hepatectomia subtotal (HS) e 105 pacientes, sob terapia com ciclosporina, através de transplantes ortotópicos de fígado. As sobrevidas de 1 a 5 anos, no grupo HS foram 71,1%, 55%, 47,2%, 37,2% e 32,9%, respectivamente, e no grupo TF foram 65,7%, 49%, 39,2%, 35,6% e 35,6%, respectivamente. Quando o CHC estava associado à cirrose, as taxas de sobrevida após TF foram significantes e melhores do que aquelas após HS, em todos os estádios da classificação TNM. A taxa de recorrência foi alta em ambos os grupos, 50% para os HS e 43% para os TF, particularmente nos estádios mais avançados na mesma classificação. Doze pacientes após HS e 13 pacientes após TF viveram mais de 5 anos. Os tumores fibrolamelares e os precoces foram altamente representativos entre os sobreviventes de mais longo curso.

Quanto à influência da hepatite, também existem divergências. Para alguns a seropositividade do antígeno de superfície do vírus B da hepatite (HbsAg) não faz diferença<sup>(52)</sup>, para outros<sup>(8)</sup>, a evolução pós-transplante é melhor nos negativos e, mais ainda, contra-indicam o transplante nos positivos, pois a sobrevida de três anos nos primeiros foi de 69% contra 18% nos segundos, respectivamente.

Quanto ao estágio evolutivo do tumor em relação à sobrevida, as influências são evidentes. Assim, nos estádios I e II comparados aos III e IV, obtiveram 77,5% versus 14%, respectivamente<sup>(53)</sup>.

Quanto ao tamanho do tumor, existem poucas publicações em relação à sobrevida. TAN et al.<sup>(62)</sup>, em 27 pacientes com tumores menores de 8 cm, sendo em 9 deles menores de 4 cm, obtiveram sobrevida de 1 e 3 anos, de 80% e 63%, respectivamente.

Referente à imunossupressão (ciclosporina) nos transplantados aconselha-se reduzi-la a níveis mínimos suportáveis, pois admite-se

que ela aumenta a velocidade de crescimento tumoral e diminui o tempo de duplicação do tumor.

Quanto à recorrência após transplante ou ressecção, ela ocorre mais freqüentemente no fígado, pulmões ou gânglios linfáticos regionais, dentro dos primeiros dois anos e afeta a sobrevida acentuadamente, causando a morte, sendo pequena a diferença aos 3 e aos 5 anos, após a operação.

Problema conflitante existe quando se analisa a confrontação transplante/ressecção. Qual o melhor dos tratamentos? Existem grupos pró ressecção<sup>(54)</sup> com resultados de sobrevida aos 5 anos de 38,8%, contra 15,2% para os transplantados. No entanto, neste grupo notam-se causas de erro importantes, como por exemplo presença de cirrose em menos de 50% dos pacientes e alta mortalidade aos 30 dias após o transplante (21,3%).

Quando se considera apenas a presença de cirrose nos vários grupos, a sobrevida da ressecção versus a do transplante aos 5 anos, é praticamente a mesma (18,1% versus 17,2%). Por outro lado, existem grupos pró transplantes<sup>(62)</sup> que obtiveram sobrevidas de 3 anos, em cirróticos, de 63% versus 33% nos ressecados. IWATSUKI et al.<sup>(20)</sup> obtiveram sobrevida zero versus 40,7%, aos 5 anos, quando compararam ressecção com transplantes, em cirróticos.

Deve-se ressaltar, nessa avaliação da sobrevida, quando se compararam os dois tipos de tratamento, a seleção dos pacientes (Child-Pugh), o tamanho do tumor e a sua multicentricidade, particularmente esta última nos fígados cirróticos que assim permanecem após a ressecção, ensejando altos índices de recorrência com morte dos pacientes a curto prazo.

Assim sendo, infere-se que os CHC são tumores de difícil tratamento, no entanto e apesar disso, tem havido aumento de sobrevida dos pacientes, nestas últimas poucas décadas, particularmente na dependência de tratamentos anticânceres não-cirúrgicos feitos antes e/ou depois da remoção do CHC.

RANJAN e JOHNSTON<sup>(53)</sup>, após extensa revisão, concluem:

1. O transplante pode ser feito em pacientes com CHC rigorosamente selecionados.
2. Os resultados obtidos nos cirróticos com CHC são bons, tanto quanto aqueles nos não-cirróticos, provavelmente porque o transplante é melhor operação oncológica do que a ressecção.
3. Os resultados do transplante nos cirróticos com CHC são melhores do que os dos ressecados.
4. Mesmo nos estádios avançados do CHC, resultados favoráveis podem ser alcançados com o transplante e a terapia adjuvante associada; no entanto, é ainda prematuro oferecer transplante aos pacientes nos estádios III e IV da doença.
5. Parece haver evidências suficientes que justificam oferecer transplante para os cirróticos com CHC, nos estádios I e II da doença.
6. Os pacientes com CHC incidental têm excelente sobrevida com o transplante de fígado.

7. Quanto às hepatites associadas ou não, escolha de imunossuppressores, entre outros aspectos dos transplantes, maior número de trabalhos devem ser feitos.

### **Comentários Finais**

Quanto ao tratamento, considerando-se que apenas 15% a 30% dos pacientes com CHC são passíveis de ressecção cirúrgica definitiva e, mesmo aqueles ressecados, têm altos índices de recorrência, dá-se cada vez mais guarida aos tratamentos paliativos.

Correntemente a ressecção cirúrgica, a TAE e a IPE são os pilares sobre os quais repousa o tratamento paliativo oferecido a esses doentes. Evidentemente, os resultados obtidos com as ressecções cirúrgicas devem ser apreciados com devida cautela, pois sabe-se que numerosos outros fatores precisam ser considerados na análise do tempo de sobrevida dos pacientes, como por exemplo, a presença de tumores únicos ou múltiplos, seus tamanhos, a presença ou não de cirrose associada, o estado funcional do fígado, a presença ou não de hipertensão e trombose portal, entre outros.

Considere-se que a estratégia do tratamento a ser seguido, depende muito do tipo de apresentação clínica de cada paciente, de modo particular, e da chance de sobrevida de cada um deles, de modo especial.

Assim, existe consenso pleno entre os vários autores de que a remoção cirúrgica de tumor único menor de 5 cm de diâmetro é o tratamento de escolha, desde que a capacidade funcional do fígado e as condições gerais do paciente o permitam.

No entanto, por outro lado, 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.

A TAE é ótima opção e tem sido muito bem sucedida, em casos bem selecionados, com função hepática preservada, fluxo portal normal e tumores de preferência hipervascularizados. Nessas condições, ela pode vir a ser curativa, particularmente quando associada à injeção percutânea de etanol ou à ressecção cirúrgica definitiva.

A IPE ou a IPA permitem sobrevida mais longa aos pacientes ressecados ou não e costumam ser bastante indicadas, sempre em casos adequadamente selecionados.

Outros tratamentos paliativos como o tamoxifen e os derivados do ácido retinóico, têm sido avaliados, com resultados de difícil interpretação, devido a falta de metodologia apropriada para a seleção correta dos pacientes.

O uso do ácido poliprenóico baseia-se em modelos animais experimentais, sugestivos de inibição da hepatocarcinogênese química, induzida ou espontânea, pois suprime o crescimento tumoral e a produção de AFP nos hepatomas humanos. Ele atuaria diminuindo a recorrência dos CHC nos pacientes inicialmente tratados quer por ressecção, ou injeção de etanol, particularmente nos casos de tumores

pequenos e únicos, atuação essa aparentemente não relacionada à carência de vitamina A, às vezes observada em alguns pacientes desnutridos.

O mesmo se pode dizer quanto aos efeitos antitumorais da somatostatina e dos seus derivados (octreotide), pois não existe ainda uniformidade de expressão dos seus receptores nos espécimes de biopsia analisados. No entanto, muitos desses pacientes submetidos ao tratamento com octreotide referem grande melhora do estado geral, com sensação de bem estar, não necessariamente ligadas à supressão tumoral, mas sim e provavelmente, aos efeitos fisiológicos da somatostatina, como por exemplo, à redução dos fluidos endógenos jejunais que acarreta, ao estímulo da absorção de eletrólitos e à interrupção da diarreia.

A coagulação intersticial a laser vem, paulatinamente, ganhando terreno por ser pouco invasiva, prática e segura, quando aplicada no tratamento de tumores de até 5 cm de diâmetro.

As proteínas antivasculares (antiangiogênicas) incluem a trombospondina-1, a osteonectina, o fator 4 plaquetário, a prolactina, os fragmentos da fibronectina, a angiostatina e a endostatina, todas inibidoras da vascularização tumoral, podendo provocar enfarte do tumor e atuar diretamente sobre as células endoteliais, inibindo sua proliferação e migração, ensejando assim, grande otimismo nos meios farmacoterapêuticos, talvez na próxima década de luta contra essa temível doença.

O TACE, aplicado por via arterial, no pós-operatório, como adjuvante, pode ser usado para diminuir os índices de recorrência local e aumentar a sobrevida dos pacientes ressecados.

No mundo Oriental, há preferência da ressecção sobre a alcoolização nos casos de pequenos tumores, desde que o estado funcional do fígado o permita. Mesmo nos casos de tumores maiores de 3 cm preferem a ressecção, inclusive em pacientes maiores de 60 anos.

No mundo Ocidental a experiência é diferente, sendo de consenso geral o favorecimento aos tratamentos mais conservadores, como a TAE, com TACE, drogas anticâncer, gelfoam, desde que respeitados o estado funcional do fígado, o fluxo portal e o tipo de tumor que deve ser preferentemente hipervascularizado.

A radio e a quimioterapia estão praticamente abandonadas.

O r-INF- $\alpha$ , nas doses habituais, tem efeito preventivo nitidamente demonstrado, nos pacientes cirróticos HVC positivos, que desenvolvem menos CHC do que os não-tratados, independentemente da ação antivírica da droga. Esses achados, se confirmados, provocariam tremendo impacto na abordagem terapêutica desses pacientes. No entanto, são necessários estudos prospectivos mais amplos, para melhor esclarecimento da questão que ainda permanece em aberto.

Para alguns, o genótipo 1b da HVC deve ser considerado na patogênese do CHC, ao lado de outros fatores como a idade e o sexo dos pacientes. Acredita-se que o r-INF- $\alpha$  não atuaria como elemento



de quimioprevenção dos CHC nesses pacientes, pois eles são os que pior respondem ao r- $\text{INF-}\alpha$ , quando comparados com os portadores de genótipos 2 e 3, independentemente das cargas virais respectivas. No entanto, sabe-se que a metodologia utilizada na codificação dos genótipos não é perfeita. Caberia a pergunta: não seriam os outros fatores os mais importantes? Por exemplo, a duração da infecção, o consumo alcoólico, a idade dos pacientes por ocasião da primo-infecção, o uso de drogas endovenosas, as hepatites pós-transfusionais, a co-infecção pelo vírus B, a inclusão de pacientes de diferentes áreas geográficas numa mesma casuística, entre tantas outras.

Para finalizar, algumas considerações sobre os transplantes de fígado. Teoricamente, seria a medida terapêutica ideal, pois remove ambos, o tumor e a maior fonte de recorrência, o fígado doente não tumoral. O índice de recorrência precoce é muito pequeno, praticamente desprezível contra os 10% a 20% dos ressecados. No entanto, seu alto custo e a carência de doadores tem minimizado bastante essa proposta terapêutica.

O transplante está indicado em todas as categorias de tumores: os usuais, os incidentais e os fibrolamelares, e as sobrevidas médias de 5 anos são de 18%, 57% e 55%, respectivamente. A ciclosporina aumentou esses índices de sobrevida. A presença ou não de cirrose associada, não ocasiona diferenças significantes quanto à sobrevida de 5 anos, exceção feita aos tumores fibrolamelares. Para outros, as diferenças existem principalmente quando se consideram os diferentes graus de atividade das cirroses, das hepatites, da seropositividade HBsAg, da viremia da hepatite C e dos estádios evolutivos dos tumores.

Conflitos existem quando se confrontam os dois procedimentos, as ressecções e os transplantes, no entanto, o mais importante deve ser ressaltado, ou seja, em ambos, a seleção prévia dos pacientes deve ser rigorosa, considerando sempre a classificação de Child-Pugh, o tamanho do tumor e a sua multicentricidade nos cirróticos, que assim continuam após a ressecção, ensejando altos índices de recorrência e morte a curto prazo.

---

Conte VP. Hepatocelular carcinoma. Part 2. Therapy. *Arq Gastroenterol* 2000;37(2):133-143.

**ABSTRACT** - Recent improvements on the therapeutical management of hepatocellular carcinoma are revised with special attention to evaluate the role of surgery for the disease. Considering that definitive surgical intervention is not feasible in most cases because of extreme tumor extension, multiplicity of tumor foci, and associated advanced liver cirrhosis at the time of diagnosis, others forms of treatment are listed, such as transcatheterarterial chemoembolization, percutaneous ethanol and acetic acid injections, and chemotherapy only to a small portion of patients with no indication for standard treatments. The emerging role of retinoic acid metabolism blocking agents, was examined and may offer a significant new potential treatment for cancer, inclusive the possibility of combining other anticancer drugs with exogenous retinoids or modulation of endogenous retinoids as a real opportunity to advance our ability to treat or prevent human cancer effectively. Octreotide, nitrosamine and other drugs are analyzed and is concluded that improves survival and is a valuable alternative in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma. The potential role of interstitial laser coagulation for patients with irresectable hepatic tumors was investigated, and in terms of experience, it has now been developed sufficiently to study its effect on these patients survival. The homeostatic control of angiogenesis and its influences on the tumor growth and for migration of metastatic cells, was focused in this concise review, given that hepatocytes are the source of much of the precursor pool, regulation of angiogenesis may be regarded as a new liver function with important consequences for tissue repair and cancer. Early hepatocellular carcinoma and its recognition in routine clinical practice contributes to improved patients survival. Recombinant-Interferon-alpha therapy surely prevents, the development of cirrhosis or hepatocellular carcinoma in about one-third of patients, with chronic hepatitis C, with sustained response. Finally, in individuals with life-threatening liver disease, such as those with cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the liver transplantation, must be considered, besides controversial, however, with increasing experience the results of the procedure in these patients have improved, and may offer a better long-term survival than liver resection.

**HEADINGS** - Hepatocellular carcinoma, therapy.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arase Y, Ikeda K, Murashima M, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Kumada H. The long-term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997;79:1494-500.
2. Bismuth H, Adam R, Raccuia J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Transpl Ver* 1996;10:13-23.
3. Borzio M, Bruno S, Roncalli M, Mels C, Ramella G, Borzio F, Leandro G, Servida E, Podda M. Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:812-7.
4. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, Asti M, Rossi S, Larghi A, Cerino A, Podda M, Mondelli UM. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997;25:754-8.
5. Chao Y, Chan WK, Huang YS. Phase II study of flutamide in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;77:635-9.
6. Cheng AL, Chen YC, Yeh KH, Chuang SE, Chen BR, Chen DS. Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of far-advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;77:872-7.
7. Chung JW. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1236-41.
8. Chung SV, Toth JL, Rezieg M, Cameron R, Taylor BR, Greig PD, Levy GA, Langer B. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1994;167:317-21.
9. Clément B, Musso O, Liétard J, Thérêt N. Homeostatic control of angiogenesis: a newly identified function of the liver? *Hepatology* 1999;29:621-3.
10. Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, Di Carlo V, Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80.
11. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. L'embolisation artérielle hépatique dans les tumeurs malignes du foie. *Ann Radiol* 1974;17:593-603.
12. Farges O, Regimbeau JM, Belghiti J. Aggressive management of recurrence following surgical resection of hepatocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1275-80.
13. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati G, Tremolada F, Nevens F, Almasio P, Solinas A, Brouwer JT, Thomas H, Realdi G. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997;27:201-5.
14. Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, Deny P, Trinchet JC, Callard P, Guettier C, Beaugrand M. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112-8.
15. Harper SE, Dienstag JL. Can interferon alfa treatment prevent hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis? *Hepatology* 1996;23:930-3.
16. Hayes AJ, Li LY, Lippman ME. Antivascular therapy: a new approach to cancer treatment. *BMJ* 1999;318:853-6.
17. Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Ijzermans JNM. Interstitial laser coagulation for hepatic tumors. *Br J Surg* 1999;86:293-304.
18. Ho S, Lau WY, Leung TWT, Johnson PJ. Internal radiation therapy for patients with primary or metastatic hepatic cancer. *Cancer* 1998;83:1894-907.
19. Ishii Y, Inagaki Y, Ogawa R, Oaki T. The significance of suppressed neovascularization on experimental hepatocarcinogenesis and hepatocellular carcinoma. [Abstract]. *Hepatology* 1997;26(S2):A182.
20. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-8.
21. Johnson PJ, Williams SR. Cirrhosis and the aetiology of hepatocarcinoma. *J Hepatol* 1987;4:140-7.
22. Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, Noguchi M, Kishi K, Makuuchi M, Yamasaki S, Hasegawa H, Takayasu K, Moriyama N. Pathology of small hepatocellular carcinoma: a proposal for a new gross classification. *Cancer* 1987;60:810-9.
23. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Tijima A, Urushiarha A, Kiyosawa K, Okuda M. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1394-402.
24. Kim K, Torimura T, Ueno T, Tsuji R. Inhibitory effects of angiogenesis inhibitor TNP-470 on hepatocellular carcinoma induced by a choline deficient L-amino acid defined diet in rats. [Abstract]. *Hepatology* 1997;26(S2):A1304.
25. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandreia J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998;42:442-7.
26. Lau WY, Leung TWT, Ho SKW, Chan M, Machin D, Lau J, Chan ATC, Yeo W, Mok TSK, Yu SCH, Leung NWY, Johnson PJ. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
27. Lencioni R, Bortolozzi C, Caramella D, Dicoscio G. Management of adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver. US follow-up or percutaneous alcohol ablation. *Abdom Imaging* 1993;18:50-5.
28. Liver Cancer Group of Japan. Primary liver cancer in Japan: clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990;211:277-87.
29. Livraghi T, Festi D, Monti F, Salmin A, Vettori C. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986;161:309-12.
30. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, Salmi A, Torzilli G. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69:925-9.
31. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-8.
32. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MDC, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-7.
33. MacIntosh EL, Minuk GY. Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:245-54.
34. Makuuchi M, Takayama T, Kubota K, Kimura N, Midorikawa Y, Miyagawa S, Kawasaki S. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma: Japanese experience. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1267-74.
35. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1995;21:1535-42.
36. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
37. Mazziotti A, Grazi GL, Cavallari A. Surgical treatment of hepatocarcinoma on cirrhosis: a Western experience. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1281-7.
38. Miller WH. The emerging role of retinoids and retinoic acid metabolism blocking agents in the treatment of cancer. *Cancer* 1998;83:1471-82.
39. Munro IC. Naturally occurring toxicants in foods and their significance. *Clin Toxicol* 1976;9:647-63.
40. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, Tanaka T, Tsurumi K, Okuno M, Tomita E, Nakamura T, Kojima T. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561-7.
41. Nagase N, Kohno H, Tachibana M, Yamanoi A, Ohmori H, El-Assal ON. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child-Turcotte class B and C cirrhosis. *Ann Surg* 1999;229:84-90.
42. Nakamura H, Tanaka T, Hori S, Yoshioka H, Kuroda C, Okamura J, Sakurai M. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology* 1983;147:401-5.
43. Newberne PM, Harrington DH, Wogan ON. Effects of cirrhosis and other liver insults on induction of liver tumors by aflatoxin in rats. *Lab Invest* 1966;15:962-9.
44. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-5.
45. Nwokolo C, Okonkwo PO. Aflatoxin load of foods in savannah and forest region of Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978;72:328-32.
46. Ohnishi K. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1254-8.
47. Okada S. Chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1259-63.
48. Okuda K, The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancers in Japan. *Cancer* 1980;45:2663-9.
49. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-28.

50. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Arousseau MH, Mal F, Meicler C, Coderc E, Reboullet P, Beaugrand M. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65-71.
51. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991;110:726-35.
52. Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg* 1995;19:807-13.
53. Ranjan D, Johnston TD. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1369-74.
54. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15:270-85.
55. Rougier Ph, Mitry E, Clavero-Fabri MC. Chemotherapy and medical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology* 1998;45:1264-6.
56. Rubin E. Acute and chronic viral hepatitis. *Fed Proc* 1979;38:2665-73.
57. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Human Pathol* 1991;22:172-8.
58. Shiota G, Harada K, Ishida M, Katayama S. Inhibition of occurrence of hepatocellular carcinoma by glycyrrhizin. [Abstract] *Hepatology* 1997;26(S2):A1316.
59. Shouval D. Octreotide in hepatocellular carcinoma. *Gut* 1998;42:316-7.
60. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K, Yamasaki S. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*, 28:1241-6, 1998.
61. Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, Kajiyama K, Maeda T, Itasaka H, Shirabe K, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K. Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1996;131:71-6.
62. Tan KC, Rela M, Ryder SD, Rizzi PM, Karani J, Portmann B, Heaton ND, Howard ER, Williams R. Experience of orthotopic liver transplantation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma of less than 8 cm in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1995;82:253-6.
63. Trinchet J-Cl, Ganne-Carrie N, Beaugrand M. Intra-arterial chemoembolization in patients with hepatocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1242-7.
64. Wu C-C, Chen J-T, Ho W-L, Yeh D-C, Tang J-S, Lin T-J, P'eng F-K. Liver resection for hepatocellular carcinoma in octagenarians. *Surgery* 1999;125:332-8.

Recebido para publicação em 2/3/1999.  
Aprovado para publicação em 22/7/1999.