

Normas de Orientação Clínica da EASL e da EORTC: Abordagem de carcinoma hepatocelular

Associação Europeia para o Estudo do Fígado*,
Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro

Introdução

As Normas de Orientação Clínica (NOCs) da EASL e da EORTC sobre a abordagem do carcinoma hepatocelular (CHC) definem o uso da vigilância, diagnóstico e estratégias terapêuticas recomendados para os doentes com este tipo de cancro. Este é o primeiro esforço de conjunto europeu da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) e da Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro (EORTC) para fornecer NOCs comuns para a abordagem do carcinoma hepatocelular. Estas NOCs atualizam as recomendações descritas pelo painel de especialistas sobre o CHC publicadas em 2001 [1]. Ocorreram vários avanços clínicos e científicos durante a última década e, por conseguinte, é urgentemente necessária uma versão moderna do documento.

O objetivo deste documento é ajudar médicos, doentes, prestadores de cuidados de saúde e decisores políticos de saúde na Europa e em todo o mundo no processo de decisão de acordo com dados baseados na evidência. Os utilizadores destas NOCs devem estar cientes de que as recomendações destinam-se a orientar a prática clínica em circunstâncias em que estão disponíveis todos os recursos e tratamentos possíveis. Deste modo, devem adaptar-se as recomendações aos regulamentos locais e/ou às capacidades da equipa, infraestruturas e estratégias custo-benefício. Finalmente, este documento estabelece algumas recomendações que devem ser determinantes no avanço da pesquisa e conhecimento desta doença e, por fim, contribuir para melhorar o atendimento ao doente.

As NOCs da EASL e da EORTC sobre a abordagem do carcinoma hepatocelular fornecem recomendações com base no nível da evidência e força dos dados (a classificação da evidência é adaptada

do Instituto Nacional do Cancro dos EUA [INC] [2]) (Tabela 1A), e a força das recomendações seguem os sistemas anteriormente descritos (sistemas GRADE) (Tabela 1B).

Resumo de Orientação Clínica

As NOCs abaixo vão aconselhar na abordagem atualizada dos doentes com CHC e também fornecer uma revisão profunda de todos os dados relevantes, levando a conclusões.

Resumo de Orientação Clínica

Vigilância

- Os doentes de alto risco para o desenvolvimento do CHC devem estar inscritos em programas de vigilância. Os grupos de alto risco estão representados na Tabela 3
(**evidência 1B/3A; recomendação 1A/B**)
- A vigilância deve ser realizada por pessoal experiente em todas as populações de alto risco, usando ecografia abdominal a cada 6 meses
(**evidência 2D; recomendação 1B**)
Exceções: Recomenda-se um intervalo de seguimento mais curto (cada 3-4 meses) nos seguintes casos: (1). Quando foi detetado um nódulo com menos de 1 cm (ver "Protocolos de convocatória"), (2). Na estratégia de seguimento após resseção ou tratamentos loco-regionais
(**evidência 3D; recomendação 2B**)
- Os doentes em lista de espera para transplante hepático devem ser despistados para o CHC com o fim de detetar e controlar a progressão do tumor e para ajudar a definir protocolos prioritários para o transplante
(**evidência 3D; recomendação 1B**)

Protocolos de convocatória

- Nos doentes cirróticos, os nódulos com menos de 1 cm de diâmetro detetados pela ecografia devem ser seguidos a cada 4 meses no primeiro ano, e depois regularmente a cada 6 meses
(**evidência 3D; recomendação 2B**)
- Nos doentes cirróticos, o diagnóstico do CHC para os nódulos com 1 a 2 cm de diâmetro deve-se basear nos critérios não-invasivos ou na confirmação histológica pela biópsia. Neste último caso, recomenda-se que as biópsias sejam avaliadas por um hepatopatologista. Recomenda-se uma segunda biópsia no caso de resultados inconclusivos, crescimento ou mudança no padrão de realce durante o seguimento
(**evidência 2D; recomendação 1B**)
- Nos doentes cirróticos, os nódulos com mais do que 2 cm de diâmetro podem ter o diagnóstico de CHC, com base apenas nas características típicas numa técnica imagiológica. Em caso de incerteza ou alterações radiológicas atípicas, o diagnóstico deve ser confirmado pela biópsia
(**evidência 2D; recomendação 1A**)

Recebido a 15 de dezembro de 2011; aceite a 15 de dezembro de 2011

Colaboradores: **Presidentes:** Josep M. Llovet (EASL); Michel Ducreux (EORTC). **Membros das Normas de Orientação Clínica:** Riccardo Lencioni, Adrian M. Di Bisceglie, Peter R. Galle, Jean Francois Dufour, Tim F. Greten, Eric Raymond, Tania Roskams, Thierry De Baere, Michel Ducreux e Vincenzo Mazzaferro. **Representantes do Conselho Diretivo da EASL:** Mauro Bernardi. **Revisores:** Jordi Bruix; Massimo Colombo; Andrew Zhu.

* Correspondência: Sede da EASL, 7 Rue des Battoirs, CH-1205 Genebra, Suíça
Tel.: + 41 22 807 0360; Fax: + 41 22 328 0724.

Endereço eletrónico: easloffice@easloffice.eu (Associação Europeia para o Estudo do Fígado).

Símbolos e Acrónimos: CLIP – sistema do Programa Italiano do Cancro Hepático; CUPI – Índice de Prognóstico da Universidade Chinesa; EpCAM – molécula de adesão da célula epitelial; EPIC – estudo Evaluation of PegIntron in control of hepatitis C cirrhosis; HALT-C – estudo Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis; RM – ressonância magnética; PEG – polietileno glicol; qRT-PCR – reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real; SHARP – estudo Sorafenib hepatocellular carcinoma assessment randomised protocol; SNP – polimorfismo de nucleotídeo único; TC – tomografia computadorizada; VHC – vírus da hepatite C; VPP – valor preditivo positivo.

Estas NOCs foram desenvolvidas pela EASL e pela EORTC, e publicadas simultaneamente no *Journal of Hepatology* (Volume 56, 4.ª Edição) e no *European Journal of Cancer* (Volume 48, 5.ª Edição).



Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Resumo de Orientação Clínica

Diagnóstico

- O diagnóstico do CHC baseia-se na histologia ou em critérios não-invasivos **(evidência 2D; recomendação 1A)**
- O diagnóstico histológico do CHC baseia-se nas recomendações do Pannel de Consenso Internacional. A imunocoloração para o GPC3, HSP70 e glutamina sintetase e/ou os perfis de expressão genética (GPC3, LYVE1 e survivina) são recomendados para diferenciar os nódulos displásicos de alto grau do CHC precoce **(evidência 2D; recomendação 2B)**
A coloração adicional pode ser considerada para detetar características de células progenitoras (K19 e EpCAM) ou para avaliar neovascularização (CD34)
- Os critérios não-invasivos só podem ser aplicados aos doentes cirróticos e baseiam-se em técnicas imagiológicas como a TC multidetector de 4 fases ou a RM com contraste dinâmico. O diagnóstico deve-se basear na identificação da marca típica do CHC (hipervascular na fase arterial com *washout* na fase venosa portal ou tardia). Embora seja necessária uma técnica imagiológica para os nódulos com mais de 1 cm de diâmetro **(evidência 2D; recomendação 2B)**, recomenda-se uma abordagem mais conservadora com 2 técnicas em contextos subótimos. O papel da ecografia com contraste (CEUS) e da angiografia é controverso. A PET não é sensível para o diagnóstico precoce

Estadiamento

- O estadiamento no CHC deve definir o resultado provável e o tratamento adequado. Deve facilitar a troca de informações, a prever o prognóstico e o desenho de ensaios clínicos. Devido à natureza do CHC, as principais variáveis prognósticas são o estadio tumoral, a função hepática e o *performance status*
- O sistema de estadiamento de BCLC é recomendado para prever o prognóstico e atribuição do tratamento **(evidência 2A; recomendação 1B)**
Este estadiamento pode ser aplicado à maioria dos doentes com CHC, se incorporadas considerações específicas para as subpopulações especiais (transplante hepático)
- Os outros sistemas de estadiamento aplicados isoladamente ou em combinação com o BCLC não são recomendados na prática clínica
- A classificação molecular do CHC baseada nas assinaturas genéticas ou nas anormalidades moleculares não está apta para aplicação clínica **(evidência 2A; recomendação 1B)**

Tratamento

- A atribuição do tratamento baseia-se o sistema de atribuição de BCLC

Resseção

- A resseção é a opção de tratamento de primeira linha para os doentes com nódulos solitários e função hepática muito bem preservada, definida como bilirrubina normal com gradiente de pressão venosa hepática ≤ 10 mmHg ou plaquetas ≥ 100 000 **(evidência 2A; recomendação 1B)**
As ressecções anatómicas são recomendadas **(evidência 3A; recomendação 2C)**
- As indicações adicionais para os doentes com tumores multifocais com os critérios de Milão (≤ 3 nódulos ≤ 3 cm) ou com ligeira hipertensão portal não adequada para o transplante hepático requerem comparações prospetivas com os tratamentos loco-regionais **(evidência 3A; recomendação 2C)**
- A mortalidade perioperatória da resseção hepática nos doentes cirróticos é de 2-3%
- Os tratamentos adjuvantes ou neoadjuvantes não demonstraram qualquer benefício no resultado dos doentes tratados com resseção (ou ablação local) **(evidência 1D; recomendação 2C)**
- A recidiva tumoral representa a principal complicação da resseção, e o padrão de recidiva influencia o prognóstico e a atribuição de tratamento subsequente. Em caso de recidiva, o doente deve ser reavaliado pelo estadiamento de BCLC e voltar a ser tratado de acordo com este

Transplante hepático

- O transplante hepático é considerado a opção de tratamento de primeira linha para os doentes com tumores únicos menores que 5 cm ou ≤ 3 nódulos ≤ 3 cm (critérios de Milão), quando não adequados para a resseção **(evidência 2A; recomendação 1A)**
- A mortalidade perioperatória e a mortalidade a um ano é de aproximadamente 3% e $\leq 10\%$, respetivamente.
- A extensão dos critérios de limite tumoral para transplante hepático em CHC não foi estabelecida. A modesta expansão dos critérios de Milão aplicando os *up-to-seven* nos doentes sem invasão microvascular tem resultados competitivos e, assim, esta indicação requer validação prospetiva **(evidência 2B; recomendação 2B)**
- O tratamento neoadjuvante pode ser considerado para as abordagens loco-regionais se a lista de espera for superior a 6 meses devido a bons dados de custo-efetividade e taxas de resposta tumoral, mesmo que o impacto sobre o resultado a longo prazo seja desconhecido **(evidência 2D; recomendação 2B)**
- Os protocolos de *downstaging* para o CHCs superiores aos critérios convencionais não podem ser recomendados, e devem ser aplicados no contexto de estudos prospetivos para estudar a progressão da doença e sobrevida **(evidência 2D; recomendação 2C)**
A avaliação de *downstaging* deve seguir os critérios RECIST modificados
- O transplante hepático de dador vivo é uma opção alternativa nos doentes com uma lista de espera superior a 6-7 meses, e oferece um contexto adequado para explorar indicações alargadas em programas de investigação **(evidência 2A; 2B recomendação)**

Ablação local

- A ablação local com radiofrequência ou injeção percutânea de etanol é considerada o tratamento padrão para os doentes com tumores 0-A de BCLC não adequados a cirurgia **(evidência 2A; recomendação 1B)**
Os outros tratamentos ablativos, tais como por micro-ondas ou a crioablação, estão ainda sob investigação
- A ablação por radiofrequência é recomendada na maioria dos casos como o principal tratamento ablativo nos tumores inferiores a 5 cm devido um significativamente melhor controlo da doença **(evidência 1iD; recomendação 1A)**
A injeção de etanol é recomendada nos casos onde a ablação por radiofrequência não é tecnicamente viável (cerca de 10-15%)
- Em tumores < 2 cm, 0 de BCLC, ambas as técnicas alcançam respostas completas em mais de 90% dos casos, com bons resultados a longo prazo. Contudo, é incerto se podem ser consideradas como alternativas competitivas para a resseção **(evidência 1iA; recomendação 1C)**

Quimioembolização e tratamentos percutâneos

- A quimioembolização é recomendada nos doentes com estadio B de BCLC, tumores assintomáticos multinodulares sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática **(evidência 1iiA; recomendação 1A)**
O uso de microesferas farmacológicas mostrou taxas de resposta semelhantes às partículas de gelfoam-lipiodol associadas a menos efeitos adversos sistémicos **(evidência 1D; recomendação 2B)**
A quimioembolização não é recomendada nos doentes com doença hepática descompensada, disfunção hepática avançada, invasão macroscópica ou disseminação extra-hepática **(evidência 1iiA; recomendação 1B)**
A embolização com partículas PVA não é recomendada.
- A irradiação interna com microesferas de ^{131}I ou ^{90}Y demonstrou resultados antitumorais promissores, com um perfil seguro, mas não pode ser recomendada como tratamento padrão. São necessários mais ensaios clínicos para estabelecer um papel competitivo nesta população **(evidência 2A; recomendação 2B)**

Resumo de Orientação Clínica

- A quimioterapia intra-arterial seletiva ou a embolização por lipiodol não são recomendadas para o tratamento do CHC (**evidência 2A; recomendação 2B**)
- A radioterapia externa conformacional 3D está sob investigação, e não existe evidência a apoiar esta abordagem terapêutica no tratamento do CHC (**evidência 3A; recomendação 2C**)

Tratamentos sistémicos

- O sorafenib é o tratamento sistémico padrão para o CHC. É indicado para os doentes com função hepática conservada (Child-Pugh A) e com neoplasias avançadas (BCLC C), ou neoplasias com progressão sob tratamentos loco-regionais (**evidência 1iA; recomendação 1A**)
- Não existem quaisquer biomarcadores moleculares ou clínicos para identificar os melhores respondedores ao sorafenib (**evidência 1A; recomendação 2A**)
- A quimioterapia sistémica, o tamoxifeno, a imunoterapia, os anti-androgénicos e a fitoterapia não estão recomendados na abordagem dos doentes com CHC (**evidência 1-2A; recomendação 1A/B**)
- Não existe qualquer tratamento de segunda linha para os doentes com intolerância ou falha ao sorafenib. Neste contexto, são recomendados os melhores cuidados de suporte ou a inclusão de doentes em ensaios clínicos (**recomendação 2B**)
- Em circunstâncias específicas, a radioterapia pode ser usada para aliviar a dor nos doentes com metástases ósseas (**evidência 3A; recomendação 2C**)
- Os doentes no estadio D de BCLC devem receber suporte paliativo, incluindo a abordagem da dor, nutrição e apoio psicológico. Em geral, não devem ser considerados para participar em ensaios clínicos (**recomendação 2B**)

Epidemiologia, fatores de risco e prevenção

- A incidência do CHC está a aumentar na Europa e no mundo.
- A vacinação contra a hepatite B é recomendada a todos os recém-nascidos e grupos de alto risco (**evidência 2D; recomendação 1A**)
- As instituições governamentais de saúde devem implementar políticas para prevenir as transmissões dos VHC/VHB e incentivar estilos de vida, prevenindo a obesidade e o alcoolismo (**evidência 3A; recomendação 1A**) e controlando as doenças metabólicas, tais como a diabetes (**evidência 3; recomendação 2B**)
- Nos doentes com hepatite crónica, os tratamentos antivirais que levam à supressão mantida do VHB na hepatite B crónica e que levam à resposta viral sustentada na hepatite C são recomendados pois demonstraram que impediam a progressão para a cirrose e, consequentemente, o desenvolvimento do CHC (**evidência 1A; recomendação 1A**). A aplicação dos tratamentos antivirais deve seguir as NOCs da EASL para a abordagem da infeção pela hepatite B e C crónicas
- Uma vez estabelecida a cirrose, os benefícios do tratamento antiviral na prevenção do desenvolvimento do CHC não estão firmemente demonstrados (**evidência 1D; recomendação 2B**)

Epidemiologia

Os encargos por cancro estão a aumentar em todo o mundo. Em cada ano existem 10,9 milhões de novos casos de cancro e 6,7 mi-

Tabela 1A. Níveis de evidência de acordo com o desenho de estudo e objetivos do Instituto Nacional do Cancro dos EUA: PDQ Níveis de Evidência para Estudos de Tratamento do Cancro Pediátrico e no Adulto. Bethesda [2].

Força da evidência de acordo com o desenho de estudo:

Nível 1: Ensaios clínicos aleatorizados ou metanálises de estudos aleatorizados*

(i) Duplo-cego

(ii) Administração não-cega do tratamento

Nível 2: Ensaios clínicos não aleatorizados**

Nível 3: Séries de casos***

(i) Com base populacional, séries consecutivas

(ii) Casos consecutivos (não populacionais)

(iii) Casos não consecutivos

Força de evidência de acordo com os objetivos:

A. Mortalidade total (ou sobrevida global a um tempo definido)

B. Mortalidade específica (ou mortalidade específica a um tempo definido)

C. Qualidade de vida adequadamente avaliada

D. Substitutos indiretos #

(i) Sobrevida livre de eventos

(ii) Sobrevida livre de doença

(iii) Sobrevida livre de progressão

(iv) Taxa de resposta do tumor

*Instituto Nacional do Cancro dos EUA: PDQ Níveis de Evidência para Estudos de Tratamento do Cancro Pediátrico e no Adulto. Bethesda, Maryland: Instituto Nacional do Cancro dos EUA. Modificado 26/agosto/2010. Disponível em: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-tratament/HealthProfessional>. Acesso <1 março 2011>.

** Os ensaios clínicos duplo-cegos aleatorizados (1i) têm o desenho de estudo padrão ouro. As metanálises de estudos aleatorizados estão na mesma categoria de força da evidência, dado serem estudos aleatorizados.

*** Esta categoria inclui ensaios clínicos em que a atribuição do tratamento dependia da data de nascimento, número de processo (os chamados estudos quase-aleatorizados) ou análises de subgrupo de estudos aleatorizados (ou estudos de fase II aleatorizados).

**** Todos os outros estudos prospetivos (estudos de coorte) ou retrospectivos (estudos de caso-controlo, séries de casos).

Estes objetivos podem ser sujeitos a interpretação do investigador. Adicionalmente, os objetivos podem, mas não automaticamente, converter-se para benefícios direto para o doente, tais como a sobrevida ou a qualidade de vida. Não obstante, em muitas circunstâncias é sensato recorrer a um tratamento que melhora estes objetivos substitutos, enquanto se aguarda por um objetivo mais definitivo para apoiar o seu uso.

lhões de mortes associadas ao cancro. Os cancros mais comumente diagnosticados são o do pulmão, mama e colorrectal, enquanto as causas de morte mais comuns por cancro são o do pulmão, estômago e fígado [3,4]. O cancro do fígado é o sexto tipo de cancro mais comum (749 000 novos casos), a terceira causa de morte associada ao cancro (692 000 casos), e é responsável por 7% de todos os cancros [4]. O CHC representa mais de 90% dos cancros primários do fígado e é um problema de saúde global.

A incidência do CHC aumenta progressivamente com o avançar da idade em todas as populações, atingindo um pico aos 70 anos [5]. Nas populações africanas negras e chinesas, a média de idade dos doentes com o tumor é substancialmente mais jovem. Este facto contrasta nitidamente com o Japão, onde a incidência do CHC é mais elevada na coorte de homens com idade entre os 70-79 anos [6]. O CHC tem uma preponderância masculina forte, com uma proporção de masculino para feminino estimada em 2,4 [4].

O padrão de ocorrência do CHC tem uma distribuição geográfica clara, com as maiores taxas de incidência na Ásia Oriental,

Tabela 1B. Classificação de evidência e recomendações (adaptadas do sistema GRADE)

Classificação de evidência	Notas	Símbolo
Alta qualidade	É muito improvável que pesquisa adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito	A
Moderada qualidade	É provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa	B
Baixa ou muito baixa qualidade	É muito provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa. Qualquer estimativa do efeito é incerta	C
Classificação de recomendação	Notas	Símbolo
Forte recomendação indicada	Os fatores que influenciam a força da recomendação incluem a qualidade da evidência, os custos e os presumíveis resultados com importância para o doente	1
Recomendação mais fraca	Variabilidade nas preferências e valores, ou maior incerteza: é mais provável que uma recomendação fraca esteja indicada. Recomendação é feita com menor certeza; maior consumo de recursos ou custos	2

País	M	F
Albânia	5,8	2,9
Alemanha	9,3	2,9
Áustria	3,3	1,5
Bélgica	4,3	1,5
Bósnia e Herzegovina	5,6	2,2
Bulgária	7,7	2,4
Croácia	5,9	2,4
Dinamarca	4,0	1,3
Eslovênia	3,5	1,5
Espanha	5,8	2,4
Estônia	10,5	2,2
Finlândia	6,2	2,2
França	3,8	1,7
Grã-Bretanha	5,2	2,0
Grécia	2,0	0,8
Holanda	7,5	2,0
Hungria	3,4	1,5
Irlanda	13,4	4,4
Itália	4,6	1,8
Letônia	4,1	1,4
Lituânia	9,8	3,8
Luxemburgo	5,3	2,3
Macedônia	14,2	4,6
Moldávia	5,3	2,5
Montenegro	2,2	1,0
Noruega	3,1	1,5
Polónia	3,5	1,2
Portugal	8,1	3,0
República Checa	4,4	1,9
Roménia	4,8	2,6
Rússia	5,4	1,8
Sérvia	9,6	2,5
Suécia	3,2	1,4
Suíça	7,8	2,3
Ucrânia	3,2	1,6

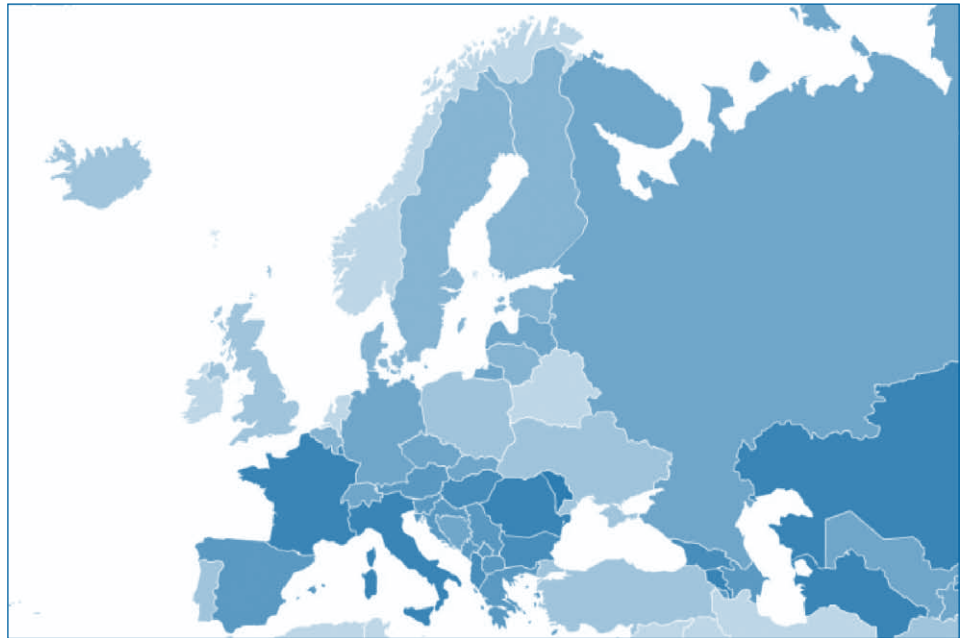


Fig. 1. Taxas de incidência do cancro primário do fígado de acordo com a distribuição geográfica da Europa. Taxas de incidência ajustadas à idade, por 100 000 casos de cancro do fígado na Europa em 2008. A intensidade da cor é proporcional à magnitude da incidência. M – sexo masculino; F – sexo feminino. (Dados de: Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.)

Normas de Orientação Clínica

África Subsaariana e Melanésia, onde ocorrem cerca de 85% dos casos [3,4]. Em regiões desenvolvidas, a incidência é baixa, com exceção do Sul da Europa onde a incidência nos homens (taxas de incidência normalizadas para a idade de 10,5 em 100 000) que é significativamente mais elevada do que noutras regiões desenvolvidas [7] (Fig. 1).

Existe uma incidência crescente de CHC em todo o mundo. Em geral, as taxas de incidência e mortalidade eram respetivamente 65 000 e 60 240 casos na Europa, e 21 000 e 18 400 casos nos Estados Unidos da América em 2008. Estima-se que, em 2020, o número de casos irá atingir respetivamente 78 000 e 27 000 [4]. Os indivíduos infetados com o VHC na Europa durante o período 1940-60 e uma década mais tarde nos Estados Unidos da América (EUA) levaram ao atual aumento da incidência do CHC. Na Europa, as taxas de incidência e mortalidade publicadas são heterogêneas. Durante as últimas décadas, a mortalidade pelo CHC aumentou no sexo masculino na maioria dos países (ou seja, Alemanha, Áustria, Dinamarca, Espanha, Grécia, Irlanda, Noruega, Portugal, Reino Unido e Suíça), mas diminuiu noutros países (Finlândia, França, Holanda, Itália e Suécia) [7]. Nos EUA, a taxa de mortes pelo CHC parece ter aumentado em cerca de 40% durante o período 1990-2004, em simultâneo com uma diminuição da taxa global de mortes por cancro em cerca de 18% durante o mesmo período [8]. Além do aparecimento da doença hepática devido à hepatite C, este aumento da incidência pode ser também devido a um aumento do CHC associado ao VHB, sobretudo entre os imigrantes de países endémicos. Por outro lado, no Japão, um país onde o impacto do CHC associado ao VHC foi inicialmente notado após a Segunda Guerra Mundial, houve um aparente declínio na incidência desta neoplasia pela primeira vez desde 1990 [6]. Finalmente, o impacto da vacinação infantil universal contra o VHB diminuiu a taxa de CHC associado ao VHB em países endémicos. Até hoje, este fenómeno foi observado entre crianças em Taiwan, mas espera-se que se torne mais evidente visto que estas crianças vacinadas vão tornar-se adultas [9].

Etiologia e fatores de risco

Aproximadamente 90% dos casos de CHC estão associados a um fator de risco subjacente conhecido (Tabela 2). Os fatores mais fre-

Tabela 2. Distribuição geográfica dos principais fatores de risco do CHC em todo o mundo.*

Área geográfica	TIAI M/F	Fatores de risco		Álcool (%)	Outros (%)
		VHC (%)	VHB (%)		
Europa	6,7/2,3	60-70	10-15	20	10
Sul	10,5/3,3				
Norte	4,1/1,8				
América do Norte	6,8/2,3	50-60	20	20	10
					(EHNA)
Ásia e África		20	70	10	10
					(Aflatoxina)
Ásia	21,6/8,2				
China	23/9,6				
Japão	20,5/7,8	70	10-20	10	10
África	1,6/5,3				
MUNDO	16/6	31	54	15	

*Atualizado do Llovet et al. [99], de acordo com dados do IARC [4]. TIAI – taxa de incidência ajustada para a idade

quentes incluem hepatite viral crônica (tipos B e C), ingestão de álcool e exposição à aflatoxina. Na África e Ásia Oriental, a maior fração atribuível deve-se à hepatite B (60%), enquanto no mundo ocidental desenvolvido, apenas 20% dos casos podem ser atribuídos à infeção pelo VHB, visto que a hepatite C crônica parece ser o principal fator de risco [3]. Em todo o mundo, cerca de 54% dos casos são atribuíveis à infeção pelo VHB (que afeta globalmente 400 milhões de indivíduos), enquanto 31% dos casos são atribuíveis à infeção pelo VHC (que afeta 170 milhões de indivíduos), deixando cerca de 15% dos casos associados a outras causas.

A cirrose é um importante fator de risco para o CHC e pode ser causada por hepatite viral crônica, alcoolismo, doenças metabólicas hereditárias como a hemocromatose ou a deficiência de alfa-1 antitripsina, e doença hepática não-alcoólica. Todas as formas etiológicas da cirrose podem ser complicadas por malignização, mas o risco é maior nos doentes com infeção pela hepatite. Em geral, um terço dos doentes cirróticos desenvolverá CHC ao longo da vida [10]. Os estudos de seguimento a longo prazo têm demonstrado que aproximadamente 1-8% por ano dos doentes cirróticos desenvolvem CHC (ex.: 2% nos doentes cirróticos infetados pelo VHB e 3-8% nos doentes cirróticos infetados pelo VHC) [11]. Globalmente, as características de gravidade da doença hepática (baixo número de plaquetas com menos de 100×10^3 , presença de varizes esofágicas), para além da idade e do sexo masculino, correlacionam-se com o desenvolvimento do CHC nos doentes cirróticos [12]. Os estudos recentes têm mostrado que a incidência do cancro do fígado aumenta em paralelamente à pressão portal medida diretamente [13] ou ao grau de rigidez hepática medido pela elastografia hepática transitória [14,15].

Vários estudos identificaram os fatores associados ao VHB como preditores-chave do desenvolvimento do CHC nos doentes com infeção da hepatite B crônica [16]. A seropositividade ao antígeno E do vírus da hepatite B (HBeAg) [17], a alta carga viral [18] e o genótipo C [19] são preditores independentes de desenvolvimento do CHC. Adicionalmente, a carga viral da hepatite B correlaciona-se com o risco de progressão para a cirrose [20]. Da mesma forma, numa metanálise recente, foi demonstrado que o genótipo 1b do VHC aumenta o risco de desenvolvimento do CHC [21].

A exposição alimentar à aflatoxina B1, derivada dos fungos *Aspergillus flavus* e *A. parasiticus*, é um importante cofator para o desenvolvimento do CHC em algumas partes da África e da Ásia. Estes bolores são ubíquos na natureza e contaminam certos alimentos básicos nas regiões tropicais e subtropicais. Os estudos epidemiológicos têm mostrado uma forte correlação entre a ingestão alimentar da aflatoxina B1, as mutações TP53 e a incidência do CHC, especificamente nos indivíduos infetados pelo VHB [22]. Relativamente a outros fatores de risco, os doentes com hemocromatose desenvolvem CHC até 45% dos casos [23], muitos deles após cirrose, e o CHC está bem documentado como uma complicação da cirrose associada a deficiência de alfa-1 antitripsina [24]. O CHC desenvolve-se ocasionalmente nos doentes com doença de Wilson, mas apenas na presença de cirrose [25].

A obesidade, a diabetes e a doença hepática não-alcoólica passaram a ser reconhecidas como causas do CHC [26,27], embora os mecanismos que explicam a relação destas patologias com o cancro, continuem por esclarecer. A cirrose por esteatohepatite não alcoólica pode dar origem ao CHC, mas parece que estes fatores podem também ser aditivos à hepatite viral crônica [27]. A evidência epidemiológica da ligação entre o tabagismo e a ocorrência do CHC era tradicionalmente contraditória [26], mas evidência recente confirma que o tabagismo é um cofator claro [28]. Os grandes fumadores tem um maior risco que os não fumadores. Na população geral, a incidência do CHC é maior entre os doentes

com infecção pelo VIH, comparativamente aos controlos, e o VIH parece ser um cofator aditivo, agravando o risco de CHC nos doentes com hepatite viral crónica [29].

A identificação de mutações no ADN da linha germinativa que definem doentes de alto risco de desenvolverem cancro tornou-se um desafio para os programas de vigilância e para as estratégias de quimioprevenção. Este é o caso das mutações no *BRCA1* ou *BRCA2* com aumento do risco de cancro da mama ou dos ovários [30], ou dos genes envolvidos na reparação de *mismatch* do ADN com o cancro do cólon hereditário [31]. No CHC, um recente estudo de caso-controlo encontrou uma associação significativa entre um polimorfismo genético do fator de crescimento epidérmico (EGF) e o risco de CHC [32], enquanto outro estudo sugere predisposição genética dos SNPs nos *loci* envolvidos na resposta imune [33]. Estas descobertas requerem validação por parte de investigadores independentes.

Prevenção

A prevenção primária do CHC pode ser alcançada com a vacinação universal contra a infecção pelo VHB [9]. A vacinação contra a hepatite B é recomendada para todos os recém-nascidos e grupos de alto risco, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde [34]. Visto que a transmissão perinatal ou pós-natal precoce é uma causa mundial importante de infecções crónicas pelo VHB, a primeira dose da vacina contra a hepatite B deve ser dada logo que possível após o nascimento, mesmo nos países com baixa endemicidade (com prevalência de portadores de AgHBs <2%). A vacinação também é recomendada nas coortes específicas por idade (jovens adolescentes) e nos indivíduos com fatores de risco para a infecção pelo VHB (ex.: profissionais de saúde, viajantes para áreas onde a infecção pelo VHB é prevalente, consumidores de drogas injetáveis e indivíduos com múltiplos parceiros sexuais).

O tratamento antiviral nos doentes com infecção pela hepatite B e C crónicas deve seguir as recomendações das NOCs existentes da EASL [35,36]. O interferão, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir estão agora disponíveis para o tratamento do VHB, mas os dados de seguimento a longo prazo que avaliam o efeito na prevenção secundária só estão disponíveis para o interferão e a lamivudina. Os estudos observacionais que avaliam o efeito do interferão mostraram um efeito potencial na redução da incidência do CHC [37], mas tal não foi confirmado pelos estudos de caso-controlo asiáticos [38]. Da mesma forma, um ensaio clínico aleatorizado (ECA) que avalia os efeitos da lamivudina mostrou uma significativa redução na incidência do CHC. No entanto, existem algumas questões sobre os efeitos obtidos neste estudo, dado que a prevenção da ocorrência do CHC não era o objetivo primário do estudo e porque o efeito marginal obtido desapareceu quando ajustado para covariáveis [39]. Como resultado, é prudente concluir que a vigilância para o CHC deve ser mantida nos doentes que já tinham indicação antes de iniciar o tratamento.

Na infecção viral por hepatite C, os resultados de uma metanálise de estudos retrospectivos sugere que o risco do CHC é reduzido nos doentes com VHC que alcançam uma resposta virológica sustentada (RVS) com tratamento antiviral sob interferão e ribavirina [40]. Com cirrose estabelecida, não há evidência conclusiva de que o tratamento antiviral pode prevenir ou retardar a ocorrência do CHC [41,42]. O tratamento de manutenção com PEG-interferão nos doentes cirróticos não diminuiu significativamente a incidência do CHC de acordo com os estudos HALT-C [43,44] e EPIC [45]. Estudos adicionais são necessários para testar o potencial efeito preventivo da combinação com os novos inibidores da protease (boceprevir, telaprevir) nos doentes cirróticos.

Vigilância

- A implementação de programas de vigilância para identificar populações de alto risco e biomarcadores para a deteção precoce do CHC são um importante objetivo de saúde pública para diminuir as mortes associadas ao CHC (**evidência 1D; recomendação 1B**)
As instituições de investigação e de políticas de saúde governamentais devem abordar estas necessidades
- Os doentes de alto risco para o desenvolvimento do CHC devem estar inscritos em programas de vigilância. Os grupos de alto risco estão representados na Tabela 3 (**evidência 1B/3A; recomendação 1A/B**)
- A vigilância deve ser realizada por pessoal experiente em todas as populações de alto risco, usando ecografia abdominal a cada 6 meses (**evidência 2D; recomendação 1B**)

Exceções: Recomenda-se um intervalo de seguimento mais curto (cada 3-4 meses) nos seguintes casos: 1. Quando foi detetado um nódulo com menos de 1 cm (ver "Protocolos de convocatória"); 2. Na estratégia de seguimento após ressecção ou tratamentos loco-regionais (**evidência 3D; recomendação 2B**)
- Precisam ser desenvolvidos biomarcadores tumorais precisos para a deteção precoce. Os dados disponíveis com biomarcadores testados (ou seja, AFP, AFP-L3 e DCP) mostram que estes testes são subótimos para a prática clínica de rotina (**evidência 2D; recomendação 2B**)
- Os doentes em lista de espera para transplante hepático devem ser despistados para o CHC com o fim de detetar e controlar a progressão do tumor e para ajudar a definir protocolos prioritários para o transplante (**evidência 3D; recomendação 1B**)

A vigilância consiste na aplicação periódica de um teste de diagnóstico para os indivíduos em risco de desenvolverem uma determinada doença. A sua utilidade e aplicabilidade são influenciadas por vários fatores, tais como a incidência da doença na população-alvo, a disponibilidade de teste(s) de diagnóstico eficientes a custos suportáveis e a sua aceitação pela população-alvo, e a disponibilidade de tratamentos eficazes [46]. O objetivo da vigilância é obter a redução na mortalidade associada a doenças. Isto é conseguido através de um diagnóstico precoce (migração de estadio) que, por sua vez, aumenta a aplicabilidade e a rentabilidade dos tratamentos curativos. No entanto, a migração de estadio não pode servir como substituta para o objetivo principal, que é a sobrevida do doente.

O CHC é uma patologia que se presta à vigilância nos indivíduos de risco que podem prontamente ser identificados pela presença de hepatite viral subjacente ou de outras doenças hepáticas. De facto, no mundo ocidental, o CHC surge como uma complicação da cirrose em até 90% dos casos [47], e a própria cirrose é uma doença progressiva que afeta a sobrevida do doente. A presença da cirrose influencia em seguida as probabilidades de tratamento antitumoral e afeta os seus resultados, tornando assim o diagnóstico precoce do CHC ainda mais crucial. Além disso, muitos dos trata-

Normas de Orientação Clínica

mentos disponíveis podem ter um impacto adverso na cirrose, e a causa exata da morte, que poderia ser por doença subjacente ou pelo CHC, não é claramente definida em alguns dos casos. Por esta razão, a redução na mortalidade global representa um objetivo mais adequado para avaliar a eficácia da vigilância.

Populações-alvo

Doentes cirróticos

Os modelos de custo-efetividade e de análise de decisão sugerem que uma intervenção é considerada rentável se aumentar a esperança de vida em pelo menos 3 meses com um custo inferior a aproximadamente 50 000 dólares americanos por ano de vida ganho [48]. Os estudos de custo-efetividade indicam que a incidência anual de 1,5% ou superior indicam a vigilância do CHC nos doentes cirróticos [49], independentemente da sua etiologia [10,17, 50, 51]. Também pode ser possível identificar doentes cirróticos com baixo risco de desenvolver CHC [52-54] e, assim, excluí-los da vigilância, economizando custos, embora essa abordagem não tenha sido ainda comprovada. Por outro lado, a presença de cirrose avançada (Child-Pugh C) impede a utilização de tratamentos potencialmente curativos e, por conseguinte, a vigilância não é rentável nestes doentes [1,55]. Excepcionalmente, os doentes em lista de espera para transplante hepático, independentemente do estado funcional hepático, devem ser rastreados para o CHC para detetar tumores superiores aos critérios convencionais e para ajudar a definir a prioridade do transplante. Finalmente, embora pareça óbvio que a vigilância não será custo-efetiva acima de um determinado *cut-off* de idade, a falta de dados impede a adoção de qualquer recomendação específica.

Doentes não cirróticos

Os doentes com infeção crónica pelo VHB correm o risco de desenvolver CHC, mesmo na ausência de cirrose. Nestes casos, não pode ser aplicado o *cut-off* recomendado de incidência anual acima do qual a vigilância deve ser recomendada. O *cut-off* de incidência anual nestes doentes é indefinido, embora as opiniões de especialistas indiquem que deve ser realizada se a incidência do CHC for pelo menos de 0,2%/ano [56,57]. Portanto, são necessários modelos de custo-benefício neste contexto. A incidência do CHC nos portadores negros ou asiáticos do VHB ativo ou com antecedentes familiares de CHC excede este valor, considerando que a incidência do CHC varia entre 0,1% e 0,4%/ano nos doentes ocidentais com infeção pelo VHB crónica [58,59]. A carga viral parece também aumentar o risco de desenvolvimento do CHC. Nos doentes asiáticos, ADN do VHB sérico acima de 10 000 cópias/ml foi associado a um risco anual acima de 0,2%/ano [18].

Infelizmente, a informação disponível sobre a incidência do CHC nos doentes não cirróticos com hepatite C crónica é escassa e por vezes contraditória. Os dados do Japão sugerem que os doentes com fibrose ligeira têm uma incidência anual de CHC de 0,5% [51]. Um estudo recente dos EUA demonstrou que o CHC ocorre nos doentes com hepatite C crónica e fibrose em ponte na ausência de cirrose (METAVIR F3) [12]. O facto de a transição entre fibrose avançada e cirrose não poder ser bem definida, levou as NOCs da EASL a recomendarem também a vigilância para os doentes com fibrose em ponte [1]. Este painel também concorda com este protocolo. A este respeito, a elastografia transitória parece ser uma ferramenta promissora capaz de estratificar os doentes em riscos diferentes de CHC [14,60].

As informações sobre a incidência do CHC nos doentes não cirróticos com doença hepática crónica não viral, tais como a esteato-

hepatite alcoólica e não alcoólica, doença hepática autoimune, hemocromatose genética, deficiência α 1-antitripsina e a doença de Wilson são limitadas [23-25, 61]. No entanto, a evidência disponível sugere que o CHC surge geralmente nestes contextos após estabelecida a cirrose [1]. Certamente, os doentes com síndrome metabólica ou esteatohepatite não alcoólica complicada por cirrose devem ser submetidos a vigilância [62], ao passo que o risco de desenvolvimento do CHC não é óbvio nos indivíduos não cirróticos.

Hepatites crónicas virais tratadas

Os recentes avanços no tratamento conduziram a taxas relativamente elevadas de *clearance* ou supressão viral entre os doentes em tratamento para a hepatite B ou C crónica. O tratamento bem sucedido, conduzindo à resposta virológica sustentada na hepatite C crónica, e a seroconversão AgHBe ou a supressão sustentada de ADN do VHB na hepatite B crónica, diminui mas não elimina o risco de CHC [63-66]. A vigilância deve ser oferecida aos doentes tratados com hepatite B crónica que continuam em risco de desenvolver CHC devido aos fatores basais, ou aos indivíduos com fibrose ou cirrose avançadas induzidas pelo VHC, mesmo depois de alcançarem a resposta virológica sustentada.

Tabela 3. Recomendações para a vigilância do CHC: categorias de doentes adultos aos quais se recomenda a vigilância.

1.	Doentes cirróticos, Child-Pugh A e B*
2.	Doentes cirróticos, Child-Pugh C, que aguardam transplante hepático**
3.	Portadores do VHB não cirróticos com hepatite ativa ou antecedentes familiares de CHC***
4.	Doentes não cirróticos com hepatite C crónica e fibrose hepática avançada F3****

*Evidência 3A; força B1;

**Evidência 3D; força B1;

***Evidência 1B; força A1 para os doentes asiáticos; evidência 3D; força C1 para os doentes ocidentais;

****Evidência 3D; força B1 para os doentes asiáticos; evidência 3D; força B2 para os doentes ocidentais.

Testes de vigilância

Os testes que podem ser usados na vigilância do CHC incluem exames serológicos e imagiológicos. O exame imagiológico mais amplamente utilizado para a vigilância é a ecografia (ECO). A ECO tem uma precisão diagnóstica aceitável quando usada como teste de vigilância (sensibilidade entre 58% e 89%; especificidade superior a 90%) [67,68]. Uma metanálise recente que incluía 19 estudos mostrou que a vigilância por ECO detetou a maioria dos tumores do CHC antes de se apresentarem clinicamente, com uma sensibilidade combinada de 94%. No entanto, a ECO foi menos eficaz na deteção de CHC na fase inicial, com uma sensibilidade de apenas 63% [69]. Em contraste, numa recente coorte japonesa que incluía 1432 doentes, a vigilância cuidadosa com ECO, realizada por operadores altamente qualificados, resultou numa dimensão média dos tumores detetados de $1,6 \pm 0,6$ cm, com menos de 2% nos casos a exceder os 3 cm [70].

A popularidade generalizada da ECO também está relacionada com a ausência de riscos, não ser invasiva, boa aceitação pelos doentes e custos relativamente moderados. No entanto, a deteção do CHC pela ECO em fígados cirróticos é tecnicamente difícil. A cirrose hepática é caracterizada por nódulos regenerativos e septos fi-

brosos. Estas características produzem um padrão grosseiro na ECO, que pode afetar a identificação de pequenos tumores. Devido a estas limitações, o desempenho da ECO na detecção precoce do CHC está altamente dependente de um operador experiente e da qualidade do equipamento. Portanto, recomenda-se formação específica para os ecografistas. A recente introdução dos agentes de contraste da ECO não demonstrou aumentar a capacidade da ECO para detectar pequenos tumores do CHC [71].

Não existem dados para apoiar o uso da TC multidetector ou da RM dinâmica para a vigilância. A experiência prática sugere que a taxa de resultados falsos-positivos que resulta e em mais investigação é muito elevada e não é rentável. Estas circunstâncias são superadas no contexto da lista de espera para o transplante hepático, onde a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética são alternativas à ECO. Estas técnicas devem também ser consideradas quando a obesidade, os gases intestinais e a deformidade da parede torácica impedem uma adequada avaliação pela ECO. Mesmo nestas circunstâncias, o risco de irradiação devido à exposição repetida à tomografia computadorizada e ao elevado custo da RM torna discutível a sua utilização na vigilância a longo prazo.

Os testes serológicos que foram investigados ou estão sob investigação para o diagnóstico precoce da CHC incluem a alfa-fetoproteína (AFP), a des-gama-carboxi protrombina (DCP) – também conhecida como protrombina induzida pela ausência de vitamina K II (PIVKA II) –, a relação da AFP glicosilada (fração L3) para a AFP total, a alfa-fucosidase e o glipicano 3 [12,72]. A AFP é de longe o biomarcador mais testado no CHC. Sabe-se que níveis persistentemente elevados da AFP são um fator de risco para o desenvolvimento do CHC e podem ser usados para ajudar a definir as populações de risco [73]. Note-se que a AFP tem sido principalmente testada como teste de diagnóstico em vez de vigilância. Isto é relevante, visto que o seu desempenho como um teste de diagnóstico não pode ser extrapolado para o contexto da vigilância. Como teste serológico para vigilância, a AFP tem um desempenho subótimo. Um estudo aleatorizado [74] e um estudo observacional populacional [75] obtiveram resultados opostos. O último estudo fornece fundamentação lógica para testar a AFP em populações específicas ou em ambientes de saúde em que a ECO não está facilmente disponível [75]. No entanto, quando combinada com a ECO, os níveis da AFP só são capazes de fornecer detecção adicional em 6 a 8% dos casos não identificados anteriormente pela ECO. As razões para o desempenho subótimo da AFP como um teste serológico no modo de vigilância são duplas. Em primeiro lugar, os níveis flutuantes da AFP nos doentes cirróticos podem refletir agudizações da infeção pelo VHB ou VHC, exacerbação da doença hepática subjacente ou desenvolvimento do CHC [76]. Em segundo lugar, apenas uma pequena proporção de tumores em fase precoce (10-20%) apresenta níveis séricos da AFP anormais, um facto que tem sido recentemente correlacionado com uma subclasse molecular de CHCs agressivos (classe S2, EpCAM positiva) [77-79]. Quando usado como teste de diagnóstico, o *cut-off* de AFP em 20 ng/ml mostra boa sensibilidade mas baixa especificidade, considerando que no *cut-off* superior de 200 ng/ml, a sensibilidade cai para os 22% com alta especificidade [80].

Todos os outros marcadores séricos têm sido geralmente avaliados, isolados ou em combinação, no contexto diagnóstico e não de vigilância. Além disso, o seu desempenho diagnóstico tem sido muitas vezes avaliado em populações com prevalência do CHC notavelmente maior do que o esperado no contexto da vigilância [81]. Neste último contexto, a DCP, medida com um ensaio de primeira geração, não oferece vantagens substanciais relativamente à AFP [82]. Adicionalmente, os níveis da DCP têm sido associados a invasão da veia porta e estadió tumoral avançado, um facto que

impede o uso deste marcador para a detecção precoce [82]. Uma situação semelhante ocorre com os níveis da fração AFP-L3 [83]. Neste momento, nenhum destes testes pode ser recomendado para rastrear doentes em risco de desenvolver CHC. Vários marcadores, tais como as proteínas fucosiladas, estão atualmente sob investigação [84].

Em conclusão, a ECO pode ser vista como o teste mais apropriado para realizar a vigilância. A combinação com a AFP não é recomendada, visto que o ganho de 6-8% na taxa de detecção não equilibra o aumento de resultados falsos-positivos, levando a um aumento de 80% no custo de cada pequeno CHC diagnosticado [69,85].

Eficácia da vigilância

Dois ensaios clínicos aleatorizados sobre a vigilância do CHC foram publicados. Foi realizado um estudo populacional com aleatorização por *cluster* (aleatorizando aldeias inteiras) comparando a vigilância (medições da ECO e da AFP a cada 6 meses) vs. não vigilância numa população de doentes chineses com infeção pela hepatite B crónica, independentemente da presença de cirrose [86]. Apesar da adesão subótima ao programa de vigilância (55%), a mortalidade associada ao CHC foi reduzida em 37% no grupo de vigilância em resultado de maior aplicabilidade da ressecção nos casos detetados. O outro estudo de vigilância baseado na AFP efetuado em Qidong (China) em indivíduos de alto risco (AgHBs+, sexo masculino) não identificou diferenças na sobrevida global [74].

Outros tipos de evidência incluem as coortes populacionais e não populacionais e a análise do custo-efetividade, que basicamente reforçam os benefícios dos esquemas regulares com ECO [55,69, 87-93]. Contudo, estes estudos são heterogêneos relativamente ao estadió, à etiologia da doença hepática e aos protocolos de vigilância. Além disso, quase todos sofrem de vieses metodológicos tais como o viés de antecipação diagnóstica (melhoria aparente de sobrevida devido a um diagnóstico antecipado) e o viés de casos indolentes (sobrerrepresentação de tumores de crescimento mais lento). Enquanto o último viés é inevitável neste tipo de estudo, o viés de antecipação diagnóstica pode ser minimizado usando fórmulas de correção. Quando isto foi realizado, a vantagem da vigilância manteve-se [94].

Intervalo de vigilância

O intervalo ideal de vigilância para o CHC deve ser ditado por duas características principais: taxa de crescimento tumoral até ao limite da sua detecção e a incidência tumoral na população-alvo. Com base no conhecimento disponível sobre o tempo médio de duplicação de volume do CHC [87-89], um intervalo de 6 meses representa uma escolha razoável. Considerando, porém, que a variabilidade entre doentes é enorme, foi proposto um intervalo mais curto de 3 meses pelas NOCs japonesas [90,95]. No entanto, o único estudo aleatorizado comparando programas de 3 meses vs. 6 meses falhou na detecção de quaisquer diferenças [91]. Por outro lado, as comparações dos coortes dos esquemas de 6 meses vs. 12 meses fornecem resultados semelhantes [52,92], enquanto os estudos retrospectivos identificam melhor o desempenho do intervalo de 6 meses relativamente a migração de estadió (pequeno CHC favorável a tratamentos curativos) [96] e de sobrevida [97]. A metanálise de estudos prospetivos demonstrou que a sensibilidade combinada da vigilância baseada na ECO diminui de 70% com o programa de 6 meses a 50% com o programa anual [69].

Finalmente, os estudos de custo-efetividade mostraram que a vigilância semianual baseada na ECO melhora a expectativa de

Normas de Orientação Clínica

vida ajustada à qualidade de vida a um custo razoável [98]. À luz dos conhecimentos disponíveis, a vigilância agendada cada 6 meses parece ser a melhor opção. Seria difícil de implementar ensaios clínicos adicionais neste contexto.

Protocolos de convocatória

- Nos doentes cirróticos, os nódulos com menos de 1 cm de diâmetro detetados pela ecografia devem ser seguidos a cada 4 meses no primeiro ano, e depois regularmente a cada 6 meses
(evidência 3D; recomendação 2B)
- Nos doentes cirróticos, o diagnóstico do CHC para os nódulos com 1 a 2 cm de diâmetro deve-se basear nos critérios não-invasivos ou na confirmação histológica pela biópsia. Neste último caso, recomenda-se que as biópsias sejam avaliadas por um hepatopatologista. Recomenda-se uma segunda biópsia no caso de resultados inconclusivos, crescimento ou mudança no padrão de realce durante o seguimento
(evidência 2D; recomendação 1B)
- Nos doentes cirróticos, os nódulos com mais do que 2 cm de diâmetro podem ter o diagnóstico de CHC, com base apenas nas características típicas numa técnica imagiológica. Em caso de incerteza ou alterações radiológicas atípicas, o diagnóstico deve ser confirmado pela biópsia
(evidência 2D; recomendação 1A)

Os protocolos de convocatória são cruciais para o sucesso dos procedimentos de vigilância. Consistem de um algoritmo definido a ser seguido quando os testes de vigilância mostram um resultado anormal. Esta definição deve ter em conta o alvo ideal da vigilância – isto é, a identificação do CHC numa fase muito precoce (2 cm ou menos) – quando os tratamentos radicais podem ser aplicados com maior probabilidade de cura a longo prazo [99]. Em caso de CHC, os resultados anormais da ECO são uma lesão focal recém-detetada ou uma lesão hepática conhecida que aumenta e/ou altera o seu padrão na eco [100].

Os estudos histológicos mostram que a maioria dos nódulos com menos de 1 cm, detetados num fígado cirrótico, não são CHCs [101]. Portanto, recomenda-se um seguimento frequente nestes casos (Fig. 2). Uma regra aceite é considerar qualquer nódulo maior do que cerca de 1 cm como um resultado de rastreio anormal, indicando mais investigação [56]. Estes novos nódulos devem acionar a estratégia de seguimento para o diagnóstico com critérios invasivos (biópsia) ou não-invasivos, conforme descrita na secção do diagnóstico. Se um diagnóstico não for possível com critérios não-invasivos devido à aparência radiológica atípica, então é recomendada a biópsia. Se até mesmo a biópsia fornecer resultados inconclusivos, um seguimento frequente a cada 4 meses é recomendado. Pode ser considerada uma segunda biópsia em caso de crescimento ou mudança no padrão de realce. Após a deteção de um nódulo suspeito, o protocolo recomendado é avaliar o doente num centro de referência com recursos humanos e técnicos adequados [56].

Diagnóstico

Hoje em dia, o diagnóstico precoce de CHC é viável em 30-60% dos casos nos países desenvolvidos, permitindo a aplicação de tratamentos curativos. Na verdade, enquanto os tumores com menos de 2 cm de diâmetro representavam <5% dos casos no início dos anos noventa na Europa, atualmente representam até 30% dos casos no Japão.

- O diagnóstico do CHC baseia-se na histologia ou em critérios não-invasivos
(evidência 2D; recomendação 1A)
- O diagnóstico histológico do CHC baseia-se nas recomendações do Painel de Consenso Internacional. A imunocoloração para o GPC3, HSP70 e para a glutamina sintetase e/ou os perfis de expressão do gene (GPC3, LYVE1 e survivina) são recomendados para diferenciar os nódulos displásicos de alto grau do CHC precoce
(evidência 2D; recomendação 2B)
A coloração adicional pode ser considerada para detetar características de células progenitoras (K19 e EpCAM) ou para avaliar neovascularização (CD34)
- Os critérios não-invasivos só podem ser aplicados aos doentes cirróticos e baseiam-se nas técnicas imagiológicas como a TC multidetector de 4 fases ou a RM com contraste dinâmico. O diagnóstico deve-se basear na identificação da marca típica do CHC (hipervascular na fase arterial com washout na fase venosa portal ou tardia). Embora seja necessária uma técnica imagiológica para os nódulos com mais de 1 cm de diâmetro **(evidência 2D; recomendação 2B)**, recomenda-se uma abordagem mais conservadora com 2 técnicas em contextos subótimos.
O papel da ecografia com contraste (CEUS) e da angiografia é controverso. A PET não é sensível para o diagnóstico precoce

Esta tendência deverá continuar a crescer em paralelo com mais ampla aplicação dos protocolos de vigilância nos países desenvolvidos [102]. No entanto, a deteção destes nódulos diminutos de 2 cm representa um desafio diagnóstico dado serem difíceis de caracterizar por exame histológico ou radiológico [103-105].

A definição adequada dos nódulos como lesões pré-neoplásicas ou CHC precoce tem implicações críticas. As lesões displásicas devem ser seguidas por estudos imagiológicos regulares, dado que um terço deles desenvolve um fenótipo maligno [106,107]. Por outro lado, tumores iniciais são tratados com procedimentos potencialmente curativos – apesar de serem caros – como a ressecção, o transplante e a ablação percutânea. Portanto, há uma necessidade urgente de identificar as melhores ferramentas para caracterizar estas lesões. Caso contrário, o custo-eficácia dos protocolos de seguimento aplicados no âmbito dos programas de vigilância será significativamente prejudicado.

Diagnóstico não-invasivo

O diagnóstico preciso dos pequenos nódulos hepáticos é de importância fundamental. Até ao ano 2000, o diagnóstico era baseado na biópsia. Esta abordagem tinha algumas limitações associadas à viabilidade devido à localização e ao risco de complicações como a hemorragia ou a disseminação no trato da agulha [108]. Além disso, a diferenciação entre nódulos displásicos de alto grau e CHCs precoces era complexa, dado que a invasão do estroma – o critério mais relevante –, é difícil de reconhecer, mesmo para um patologista com experiência [105]. Em 2001, um painel de especialistas em CHC convocado pela EASL em Barcelona descreveu pela primeira vez os critérios não-invasivos para o CHC baseados numa combinação de alterações imagiológicas e laboratoriais [1]. Por princípio, um comportamento radiológico dinâmico único (captação de contraste na fase arterial pela TC, RM, angiografia ou ECO) representava a base do diagnóstico nos doentes cirróticos com nódulos >2 cm, alterações coincidentes por duas técnicas imagiológicas eram consideradas diagnósticas, ou alternativamente, uma técnica imagiológica juntamente com os níveis de AFP acima dos 400 ng/ml. Em todas as outras circunstâncias, a biópsia era obrigatória. Em 2005, as NOCs

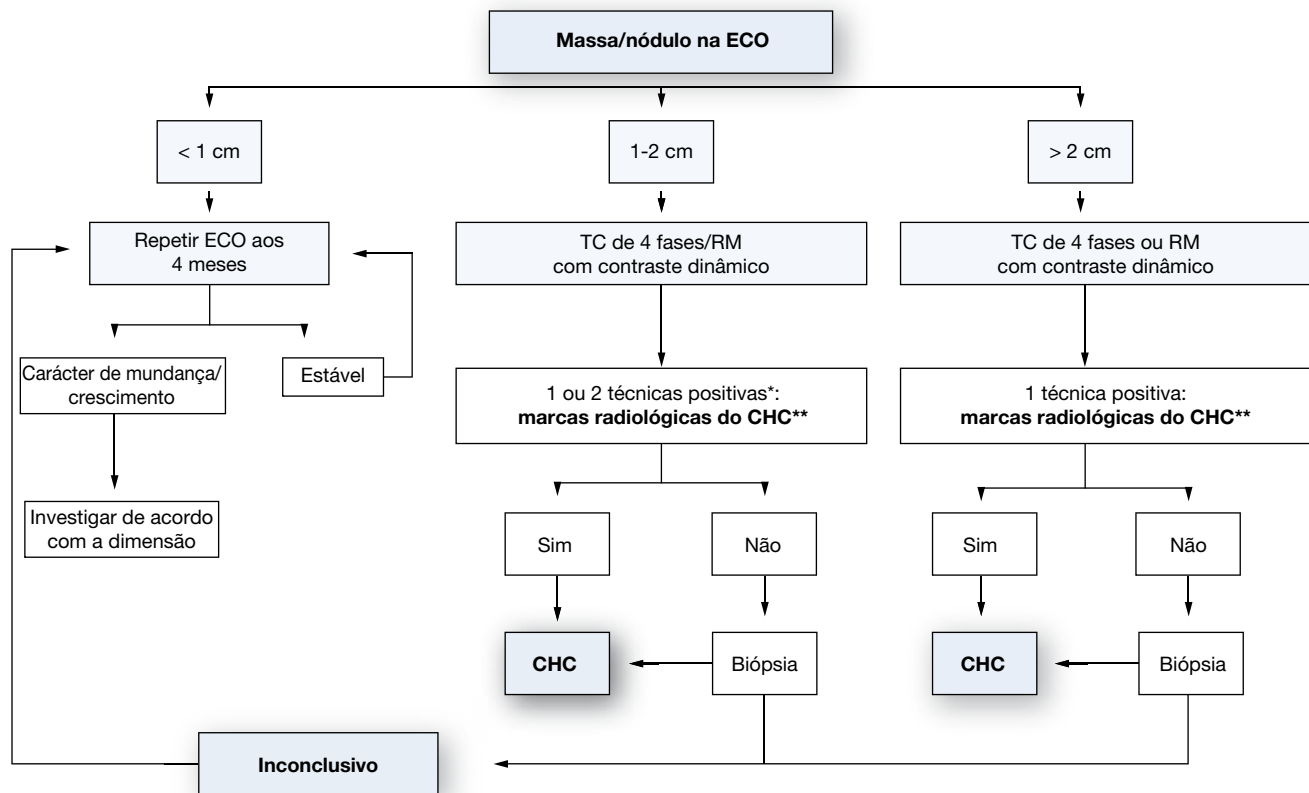


Fig. 2. Algoritmo de diagnóstico e protocolos de convocatória. *Uma técnica imagiológica é recomendada apenas nos centros de excelência com equipamento radiológico de topo. **Marca radiológica do CHC: hipervascularização arterial e washout nas fases venosa/tardia.

do painel de especialistas da EASL e da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD) adotaram uma nova *marca radiológica do CHC*, ou seja, a captação de contraste na fase arterial e *washout* nas fases venosa/tardia [109]. O diagnóstico não-invasivo era estabelecido por uma técnica imagiológica em nódulos acima de 2 cm, mostrando a marca radiológica do CHC e duas técnicas coincidentes com nódulos de 1 a 2 cm de diâmetro (TC, RM e ECO com contraste). Os níveis da AFP foram retirados do esquema de diagnóstico [109]. As recentes NOCs atualizadas da AASLD propuseram que uma técnica imagiológica (TC ou RM) a mostrar a *marca radiológica do CHC* é suficiente para o diagnóstico de tumores de 1 a 2 cm de diâmetro [56].

Com o objetivo de atualizar as NOCs da EASL para os critérios diagnósticos não invasivos do CHC, são colocadas duas questões. Primeiro, quais os dados que fornecem precisão diagnóstica não invasiva confiável para os nódulos com 1 a 2 cm de diâmetro, tendo em conta que as recomendações se aplicam a uma vasta gama de radiologistas e médicos especialistas. E em segundo lugar, quais as técnicas imagiológicas que podem ser usadas. Quanto à primeira questão, dois estudos prospetivos demonstraram que usar 2 técnicas imagiológicas é uma abordagem com elevado VPP e especificidade [104,109]. Num estudo incluindo 89 casos consecutivos de nódulos entre 0,5 e 2 cm detetados dentro dos programas de vigilância em doentes cirróticos mostraram que os critérios não invasivos são eficazes no diagnóstico do CHC, com uma especificidade de 100% [104]. Infelizmente, uma especificidade tão absoluta tinha a desvantagem de uma baixa sensibilidade de 30%, ou seja, dois terços dos nódulos exigiam confirmação histológica. Outro estudo sugeriu que o uso de um algoritmo sequencial manteria uma especificidade

absoluta mas que aumentaria a sensibilidade, com poupança significativa em termos de procedimentos de biópsia hepática para os nódulos de 1-2 cm [110]. Um estudo retrospectivo descrevendo a precisão diagnóstica da RM numa grande série de doentes transplantados mostrou uma taxa global de falsos-positivos superior a 10% utilizando uma técnica imagiológica [111]. Finalmente, um estudo prospetivo recente que testa a precisão das técnicas imagiológicas nos nódulos entre 1 e 2 cm detetados pela ecografia mostrou uma taxa de falsos-positivos – principalmente devido aos nódulos displásicos de alto grau – acima de 10% com 1 ou 2 técnicas imagiológicas, com uma especificidade respetivamente de 81% e 85% [112]. Portanto, o diagnóstico não invasivo de lesões de 1-2 cm continua a ser difícil de abordar, sem dados inequívocos em estudos de validação prospetivos. Enquanto o painel considera incorporar a regra de utilização de 1 técnica com o objetivo de ter uma abordagem consistente na área, uma aplicação mais cautelosa desta regra é recomendada em contextos subótimos, onde as técnicas disponíveis ou os especialistas locais não são de topo. Nestas circunstâncias, recomendamos usar duas técnicas coincidentes, visto que as consequências negativas das altas taxas de diagnóstico falso-positivo compensam o benefício. São recomendados estudos prospetivos adicionais que confirmem a precisão desta abordagem para apoiar uma recomendação mais forte ao nível 1A.

Relativamente às técnicas imagiológicas que devem ser usadas, é de salientar o facto de que a *marca radiológica do CHC* baseia-se no desempenho dinâmico vascular do tumor. Isto limita o uso da ECO com contraste – uma vez que as microbolhas da ECO estão confinadas ao espaço o espaço intravascular – em oposição com a TC com contraste iodado ou RM com gadolínio –, nas quais os agentes de

Normas de Orientação Clínica

contraste padrão são rapidamente eliminados da circulação sanguínea para o espaço extracelular. Um estudo recente mostrou que outras lesões que não o CHC – ou seja, colangiocarcinoma – tinham captação de contraste homogênea na ECO com contraste seguido de washout, isto é, o padrão vascular assumido como a *marca do CHC* [113]. Assim, a TC e/ou RM de última geração seguindo os protocolos são recomendados para o diagnóstico não invasivo do CHC [114]. Por outro lado, os recentes avanços no uso da TC de perfusão ou da RM com agentes de contraste hepáticos ainda não forneceram dados sólidos para apoiar a sua utilização como critério alternativo.

É importante salientar que a *marca radiológica do CHC* ocorre apenas numa pequena percentagem de doentes com tumores pequenos (1-2 cm) [103] e, deste modo, a biópsia ou os biomarcadores teciduais são necessários na maioria dos casos. Ao atrasar o diagnóstico para além dos 2 cm há um aumento dos níveis de falha do tratamento ou de recidiva, já que é sabido que células satélite e invasão vascular microscópica aumentam exponencialmente acima deste limite de dimensão [101]. Portanto, é crucial fornecer ferramentas confiáveis para o diagnóstico final antes do *cut-off* de 2 cm.

Diagnóstico histológico

O diagnóstico histológico do CHC baseia-se nas definições do Grupo Internacional de Consenso para a Neoplasia Hepatocelular [115] e é recomendado para todos os nódulos que ocorrem em fígados não cirróticos e para os casos com aparência imagiológica inconclusiva ou atípica em fígados cirróticos. A sensibilidade da biópsia hepática depende da localização, tamanho e perícia e pode variar entre 70% e 90% para todas as dimensões tumorais. O diagnóstico histológico é particularmente complexo para os nódulos entre 1 e 2 cm [105]. Os critérios morfológicos isolados ainda apresentam problemas para o diagnóstico diferencial de nódulos displásicos de alto grau vs. CHC precoce, especialmente porque a *marca patológica do CHC* – a invasão do estroma – pode estar ausente ou ser difícil de identificar nas amostras da biópsia [105]. Num estudo prospetivo, a primeira biópsia foi relatada como positiva em 60% dos casos para tumores com menos de 2 cm [104]. Portanto, uma biópsia tumoral positiva é clinicamente útil para incluir no diagnóstico do CHC, mas uma biópsia negativa não exclui malignidade. O risco de disseminação tumoral após biópsia hepática é de 2,7%, com um intervalo de tempo mediano entre a biópsia e a disseminação de 17 meses [116].

Os marcadores teciduais podem fornecer um diagnóstico mais transversal e padronizado destes tumores. Tecnologias distintas – tais como os estudos globais do genoma por *microarrays* de ADN, a qRT-PCR, os estudos proteômicos e de imunocoloração – foram usadas na tentativa para identificar marcadores de diagnóstico precoce do CHC. No entanto, poucos estudos incluem uma análise aprofundada de vários marcadores num esquema de validação da formação e com um número suficiente de amostras [78]. Um estudo realizado em 128 amostras humanas descreveu uma assinatura de 13 genes capaz de identificar lesões do CHC com alta precisão diagnóstica [117]. Da mesma forma, foi proposta uma assinatura de três genes (genes que codificam GPC3, LYVE1 e survivina) como uma ferramenta molecular precisa (> 80% de precisão) para a distinção entre nódulos displásicos e pequenos CHCs (<2 cm) [118]. O desempenho dessa assinatura foi validado externamente num conjunto diferente de amostras [118,119].

O desempenho diagnóstico de alguns marcadores do CHC precoce identificados pelos estudos genómicos foram avaliados prospetivamente por imunohistoquímica, uma técnica de baixo custo. Ao examinar o tecido, o patologista pode selecionar uma amostra tumoral representativa sem necrose ou inflamação e definir o tipo de célula que expressa os marcadores de proteína e o padrão espe-

cífico. Um marcador promissor é o GPC3, que mostra uma sensibilidade de 68-72%, com uma especificidade superior a 92% [120,121]. Da mesma forma, as combinações de diferentes marcadores de proteína – HSP70, GPC3 e GS – em 105 nódulos hepatocelulares tiveram um desempenho satisfatório (sensibilidade e especificidade respetivamente de 72% e 100%) [120], e tendo sido posteriormente validadas em duas séries maiores [122,123]. O Grupo Internacional de Consenso para a Neoplasia Hepatocelular adotou a recomendação para definir um diagnóstico patológico de CHC, se pelo menos dois destes marcadores forem positivos [115]. A coloração adicional pode ser considerada para avaliar a neovascularização (CD34) ou a origem potencial das células progenitoras (queratina 19 e EpCAM) [101,105,124]. A queratina 19 (K19), em especial, é um marcador biliar/progenitor celular, e num *cut-off* de 5% de células tumorais positivas com imunohistoquímica, tem sido demonstrada que se correlaciona com piores resultados [105,124,125]. Além disso, a K19 reconhece características biliares em formas mistas de CHC/colangiocarcinoma, que não são sempre detetadas quando coradas por hematoxilina-eosina.

Avaliação da extensão da doença

A avaliação da extensão tumoral é fundamental para definir a estratégia de estadiamento e tratamento. Vários estudos com correlação histológica demonstraram que a RM com contraste dinâmico e que a TC multidetector de 4 fases são as técnicas imagiológicas mais eficazes para a deteção de tumores menores que 2 cm. No entanto, a subestimação de 25-30% é esperada mesmo com a melhor tecnologia disponível [126,127]. Os protocolos pré-especificados devem definir a quantidade e a taxa de contraste dado, o momento preciso de aquisição imagiológica e a reconstrução imagiológica com a mínima espessura de corte. A coloração de contraste com lipiodol não deve ser usada. A ecografia com contraste é incapaz de competir com a TC e a RM em termos de precisão para a deteção de lesões. A cintigrafia óssea pode ser usada para avaliar metástases ósseas. A PET não é precisa para tumores em estadiamento precoce. O estadiamento pré-operatório antes do transplante hepático deve incluir a TC ou a RM dinâmicas abdominais, a TC de tórax e a cintigrafia óssea.

Estadiamento

- O estadiamento no CHC deve definir o resultado provável e o tratamento adequado. Deve facilitar a troca de informações, a prever do prognóstico e o desenho de ensaios clínicos. Devido à natureza do CHC, as principais variáveis prognósticas são o estadiamento tumoral, a função hepática e o *performance status*
- O estadiamento de BCLC é recomendado para prever o prognóstico e para a atribuição do tratamento (**evidência 2A; recomendação 1B**). Este estadiamento pode ser aplicado à maioria dos doentes com CHC, desde que forem incorporadas considerações específicas de subpopulações específicas (transplante hepático)
- O aperfeiçoamento da classe C de BCLC por biomarcadores ou clínica deve facilitar ainda mais o estudo dos resultados e a estratificação em ensaios clínicos
- Os outros sistemas de estadiamento aplicados isoladamente ou em combinação com o BCLC não são recomendados na prática clínica
- A classificação molecular do CHC baseada nas assinaturas genéticas ou nas alterações moleculares não está apta para aplicação clínica (**evidência 2A; recomendação 1B**)

A classificação do cancro destina-se a estabelecer o prognóstico e permitir a seleção do tratamento adequado para os melhores candidatos. Além disso, ajuda os investigadores a trocar informação e a elaborar ensaios clínicos com critérios comparáveis. Nos doentes com CHC, ao contrário da maioria dos tumores sólidos, a coexistência de duas patologias extremamente graves – tais como cancro e a cirrose – complica as avaliações prognósticas [99,128]. Assim, o estadiamento para este tipo de cancro deve ser desenhado com dados provenientes de duas fontes. Em primeiro lugar, as variáveis prognósticas obtidas de estudos que descrevem a história natural do cancro e da cirrose. Em segundo lugar, as variáveis dependentes do tratamento obtidas de estudos baseados na evidência que fornecem a fundamentação para a atribuição de um determinado tratamento a doentes numa determinada subclasse.

Com base em dados que sobre a história natural da doença, os principais fatores prognósticos clínicos nos doentes com CHC são estado tumoral (definido pelo número e tamanho dos nódulos, presença de invasão vascular, propagação extra-hepática), à função hepática (definida pela classe de Child-Pugh, bilirrubina, albumina, hipertensão portal, ascite) e ao estado de saúde geral (definido pela classificação ECOG e pela presença de sintomas) [129-133]. A etiologia não foi identificada como um fator prognóstico independente.

Os biomarcadores teciduais e séricos que predizem o prognóstico têm sido menos explorados nos doentes com CHC. Foram publicadas regras rigorosas para incorporar os marcadores preditivos ou prognósticos na prática clínica [134]. De acordo com estas regras, os biomarcadores aceitáveis devem ser provenientes de estudos aleatorizados, como é o caso do estado KRAS e a resposta ao cetuximabe no cancro do cólon. Apenas em circunstâncias particularmente convincentes poderão os marcadores prognósticos ou preditivos testados em estudos de coorte ser adotados na prática clínica. O painel recomenda incorporar biomarcadores para a abordagem do CHC quando os seguintes requisitos são cumpridos: (1) demonstrar previsão prognóstica em estudos aleatorizados com poder adequado ou em conjuntos de formação e validação de estudos de coorte; (2) demonstrar valor prognóstico independente na análise multivariada, incluindo variáveis preditivas clinico-patológicas conhecidas; e (3) confirmação de resultados usando a mesma tecnologia numa coorte externa descrita por investigadores independentes. Nenhum dos biomarcadores testados até agora cumpriam estes critérios no CHC, mas quatro dos biomarcadores apenas exigem validação externa por grupos independentes: assinaturas ou biomarcadores genéticos do tumor (assinatura da EpCAM, subclasse de proliferação G3 e miR-26a) [77,135,136] e tecidos adjacentes (assinatura de fraca sobrevida) [137]. Relativamente aos marcadores séricos, os níveis de AFP, VEGF e Ang2 foram demonstrados como tendo valor prognóstico independente em grandes coortes de tumores avançados não tratados [138]. A relevância prognóstica dos elevados níveis da AFP tem sido raramente descrita em estudos controlados [139], mas tem demonstrado que prevê o risco de abandono dos doentes em lista de espera para transplante hepático (*cut-off* de 200 ng/ml, ou pelo aumento de >15 ng/ml) [140,141], a resposta à ablação local [142], a resposta aos tratamentos loco-regionais [143] e no resultado de tumores avançados (*cut-off* de 200 ng/ml [138] e 400 ng/ml [130,144]). A heterogeneidade dos estudos supramencionados impede a formulação de uma recomendação clara, mas é aconselhável testar os níveis >200 e/ou >400 ng/ml como fatores prognósticos de mau resultado no futuro.

Têm sido propostos vários estadiamentos para fornecer uma classificação clínica do CHC. Na Oncologia, a classificação padrão do cancro baseia-se no estadiamento TNM. No CHC, de acordo com o AJCC [145], a 7.ª edição do TNM, que foi obtida a partir da

análise de uma série de doentes submetidos à ressecção, tem várias limitações [146]. Primeiramente, as informações histológicas são necessárias para avaliar a invasão microvascular, que só está disponível nos doentes tratados por cirurgia (~20%). Além disso, não capta informação sobre o estado de saúde ou funcional do fígado. Os sistemas unidimensionais, como o estadiamento Okuda e a escala de Child-Pugh, embora populares, servem para propósitos diferentes que não a previsão de classe nos doentes com CHC. Entre os estadiamentos mais abrangentes, cinco foram amplamente testados: três são europeus (a classificação francesa [147], a classificação Programa Italiano do Cancro Hepático [CLIP] [130], e o estadiamento Clínica de Cancro Hepático de Barcelona [BCLC] [148,149]) e dois são asiáticos (o Índice de Prognóstico da Universidade Chinesa [CUPI] [150] e o Estadiamento Integrado Japonês [JIS], que foi recentemente aperfeiçoado incluindo biomarcadores [AFP, DCP AFP-L-3] [bm-JIS] [151]). As escalas CUPI e CLIP subclasificavam essencialmente os doentes em fases avançadas, com um pequeno número de doentes efetivamente tratados. Em geral, alguns dos sistemas ou escalas mais utilizados foram validados externamente (BCLC, CUPI, CLIP e bm-JIS); apenas dois incluem três tipos de variáveis prognósticas (BCLC, CUPI) e apenas um atribui o tratamento para subclasses prognósticas específicas (BCLC).

As atuais NOCs da EASL e da EORTC aprovam a classificação Clínica de Cancro Hepático de Barcelona (BCLC) por vários motivos [148,149]. Inclui variáveis prognósticas associadas ao estado tumoral, à função hepática e ao *performance status* de saúde juntamente com variáveis dependentes de tratamento obtidas de estudos de coorte e ensaios clínicos aleatorizados. Foi validada externamente em contextos clínicos distintos [152-154]. É um sistema em evolução que vincula o estadio tumoral com a estratégia de tratamento de forma dinâmica, permitindo a incorporação de novos avanços no conhecimento do prognóstico ou da abordagem do CHC. A este respeito, a classificação inicial publicada em 1999 [148] foi atualizada com a incorporação do estadio 0 (CHC muito precoce) e da quimioembolização para o CHC intermédio em 2003 [99], e modificada mais tarde em 2008 para incorporar o sorafenib como opção de tratamento de primeira linha nos tumores avançados [149]. Tal como discutido abaixo, são esperados nos próximos anos aperfeiçoamentos adicionais na estratificação das classes (ex.: incorporação de biomarcadores) ou na atribuição de tratamento resultantes de ensaios clínicos de topo positivos. A classificação BCLC foi aprovada pela EASL [1], e posteriormente pelas NOCs da AASLD para a abordagem do CHC [56].

Classificação BCLC: predição de resultado e atribuição de tratamento

A classificação Clínica de Cancro Hepático de Barcelona (BCLC) divide os doentes do CHC em 5 estadios (0, A, B, C e D) de acordo com as variáveis prognósticas pré-estabelecidas, e atribui tratamentos de acordo com o estado associado ao tratamento (Fig. 3). Deste modo, fornece informações sobre a predição do prognóstico e a atribuição do tratamento. A predição do prognóstico é definida por variáveis relacionadas com o estado tumoral (tamanho, número, invasão vascular, N1, M1), função hepática (Child-Pugh) e o estado de saúde (ECOG). A atribuição do tratamento incorpora variáveis dependentes de tratamento, as quais demonstraram influenciar o resultado terapêutico tais como a bilirrubina, a hipertensão portal ou a presença de sintomas ECOG.

Estadios precoces

O CHC muito precoce (*fase 0 do BCLC*) é definido como a presença de um único tumor <2 cm de diâmetro sem invasão vascular/satélites

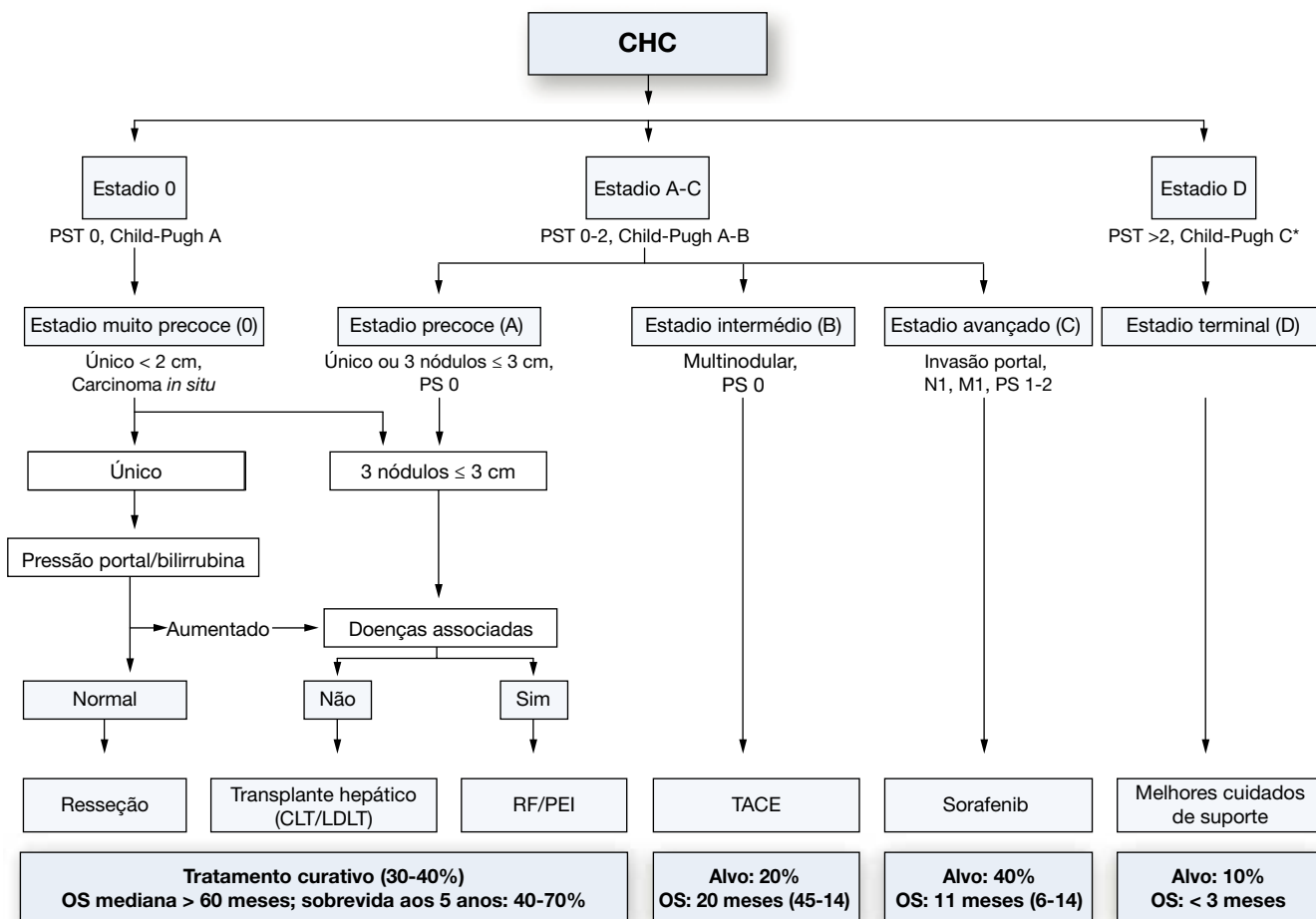


Fig. 3. Estadiamento BCLC atualizado e estratégia de tratamento, 2011.

nos doentes com bom estado de saúde (ECOG-0) e função hepática bem preservada (Child-Pugh A). Hoje em dia, 5 a 10% dos doentes ocidentais são diagnosticados nesta fase, enquanto no Japão o número é de quase 30% devido a implementação generalizada dos programas de vigilância [155]. No entanto, nos estudos histológicos, foram definidas duas subclasses tumorais: o tipo vagamente nodular – com cerca de 12 mm sem invasividade local – e o tipo distintamente nodular – com dimensão média 16 mm podendo mostrar invasividade local. Os tipos vagamente nodulares são CHCs muito bem diferenciados que contêm veias porta e ductos biliares, têm aparência nodular indefinida e, por definição, não têm estruturas invadidas. O tipo distintamente nodular mostra metástases locais em torno do nódulo em 10% dos casos, e invasão portal microscópica em até 25% [101,105]. Portanto, alguns tumores menores que 2 cm são propensos a disseminação local, mas outros comportam-se como carcinoma *in situ* e são definidos como estadio 0. Dados recentes mostraram uma sobrevida aos 5 anos de 80-90% dos doentes com transplante hepático e ressecção e de 70% dos doentes com ablação local [156-159]. É controverso se os doentes em fase muito precoce podem fazer ablação local como opção de tratamento de primeira linha. Não foi publicado até à data qualquer ECA a abordar esta questão, e a comparação dos estudos de coorte sofre de viés de seleção.

O CHC precoce (estadio A de BCLC) é definido nos doentes que apresentam tumores únicos >2 cm ou 3 nódulos < 3 cm de diâmetro, ECOG-0 e Child-Pugh A ou B. A sobrevida mediana de doentes com CHC precoce atinge 50-70% aos 5 anos após a ressecção, trans-

plante hepático ou ablação local nos candidatos selecionados [102,160]. O resultado natural nestes casos é indefinido devido à escassez de dados reportados, mas estima-se ser uma sobrevida mediana de cerca de 36 meses. Uma melhoria na sobrevida é universal quando se aplicam as chamadas variáveis dependentes do tratamento na seleção dos candidatos.

O estado tumoral é definido pela dimensão do nódulo principal e pela multicentricidade (único com 2-5 cm, 3 nódulos com ≤3 cm), em que cada uma destas categorias mostra resultados significativamente distintos. Tal como foi discutido abaixo, os tumores únicos com mais de 5 cm ainda são considerados para ressecção cirúrgica como primeira opção, porque se a RM moderna é aplicada no estadiamento pré-operatório, o facto de os grandes tumores isolados permanecem únicos e sem envolvimento macrovascular – que é comum no CHC associado ao VHB – reflete um comportamento biológico mais benigno.

As variáveis relacionadas à função hepática são relevantes para os candidatos à ressecção. A ausência de hipertensão portal clinicamente relevante e bilirrubina normal são os preditores principais de sobrevida nos doentes com tumores únicos submetidos a ressecção [161]. Da mesma forma, a classe A de Child-Pugh é a variável prognóstica mais consistente nos doentes submetidos à ablação local, juntamente com o tamanho do tumor e a resposta ao tratamento [162]. Visto que o transplante hepático pode potencialmente curar tanto o tumor como a doença hepática subjacente, as variáveis principalmente relacionadas com o CHC foram claramente estabeleci-

das como fatores prognósticos (tumores únicos com ≤ 5 cm ou 3 nódulos com ≤ 3 cm), definindo os chamados critérios de Milão.

CHC intermédio e avançado

O prognóstico do CHC foi considerado mau para os casos *irressecáveis*, com uma sobrevida mediana inferior a 1 ano. A análise dos resultados heterogêneos entre 25 ECAs (8-50% de sobrevida aos 2 anos) [131,133,139,163] leva à identificação de pelo menos três subgrupos de doentes com CHC *irressecável*: os estadios intermédio, avançado e terminal (de acordo com a classificação BCLC).

CHC intermédio (estadio B de BCLC): Os doentes não tratados num estadio intermédio – classe B de BCLC (tumores assintomáticos multinodulares sem um padrão invasivo) – apresentam uma sobrevida mediana de 16 meses [139,164], ou de 49% aos 2 anos [133]. A quimioembolização aumenta a sobrevida destes doentes para uma mediana de até 19 meses, de acordo com ECA e metanálise de dados combinados [139]. Contudo, a predição do resultado é heterogênea para os doentes de subclasse B de BCLC, e foi demonstrada que varia entre 36-45 meses [165-167] para os melhores respondedores à quimioembolização em séries recentes, e a 11 meses como pior cenário para os candidatos não tratados (grupo placebo dos doentes de classe B de BCLC do ensaio clínico SHARP) [168]. Uma recente metanálise de ECA que avaliou o resultado dos doentes no grupo controlo sugere que a ascite – que contraindica o tratamento com TACE – é o pior fator prognóstico para esta subclasse [133].

CHC avançado (estadio C de BCLC): Os doentes com sintomas associados ao cancro (tumores sintomáticos, ECOG 1-2), invasão macrovascular (invasão portal ou segmentar) ou disseminação extra-hepática (envolvimento de gânglios linfáticos ou metástases) têm um prognóstico sombrio, com tempos de sobrevida mediana de 6 meses [131,164], ou de 25% ao 1 ano [133]. No entanto, é óbvio que este resultado varia de acordo com o estado funcional hepático e outras variáveis. Por exemplo, os doentes com função hepática preservada (classe A de Child-Pugh) têm uma sobrevida mediana de 7 meses [168], enquanto os doentes com disfunção hepática grave (classe B de Child-Pugh) apresentam 5 meses de expectativa mediana de vida. Em 2006, não havia qualquer tratamento de primeira linha aprovado pela FDA para os doentes com CHC avançado. Este cenário foi alterado em resultado dos dados publicados, mostrando benefícios de sobrevida dos doentes que recebem sorafenib – um inibidor multi-alvos da tirosina cinase – em casos avançados [168]. Os resultados deste ECA representam um avanço na abordagem do CHC, que é discutido na secção de tratamentos direcionados deste documento. Em geral, a sobrevida mediana no grupo com sorafenib foi de 10,7 meses, variando entre 14,7 meses na classe B de BCLC e 9,5 meses nos doentes de classe C de BCLC.

CHC terminal: Os doentes com estadio terminal da doença são caracterizados por apresentarem tumores que levam a um *Performance Status* muito fraco (ECOG 3-4), o que reflete as graves consequências associadas ao tumor. A sobrevida mediana é de 3-4 meses [148] ou de 11% ao 1 ano [133]. Da mesma forma, os doentes de classe C de Child-Pugh com tumores superiores ao limite do transplante também têm um prognóstico muito mau.

Conceito de migração de estadio do tratamento

Uma percentagem de doentes de cada estadio não cumpre todos os critérios para a atribuição de tratamento. Nestes casos, é aconselhável oferecer ao doente a próxima opção mais adequada dentro do mesmo estadio ou no estadio prognóstico seguinte. Por exemplo, os doentes de estadio A de BCLC que falham a ablação local devem fazer quimioembolização. Da mesma forma, os doentes de estadio B de BCLC que não respondem à quimioembolização – pelo menos

por dois ciclos de tratamento – devem tomar sorafenib, conforme está descrito no ensaio clínico SHARP [168,169].

Aperfeiçoamento da classificação de BCLC

Alguns estudos desafiaram a capacidade do BCLC de fornecer corretamente uma boa estratificação dos doentes para o desenho de ensaios clínicos. Estes estudos incluíram principalmente doentes de estadio C de BCLC [170]. O painel de especialistas reconhece que o intervalo de sobrevida descrito nos doentes dos estadios B (de 45 meses a 11 meses) e C (de 11 meses a 5 meses) de BCLC merece ser abordado.

Deve ser explorada uma maior estratificação dos doentes dentro de cada classe de acordo com a função hepática (classe A vs. classe B de Child-Pugh, ou ascite), os biomarcadores moleculares prognósticos ou variáveis prognósticas (ECOG, invasividade neoplásica).

Classificação molecular do CHC

A classificação molecular do cancro deve auxiliar na compreensão das subclasses biológicas e dos iniciadores da doença, otimizar os benefícios dos tratamentos moleculares e valorizar as populações de ensaios clínicos. Têm sido propostas algumas classificações moleculares para o cancro. Uma delas é o caso do cancro da mama, onde o estado do gene Her2/neu distingue os subgrupos de doentes com resultado e resposta de tratamento com trastuzumabe diferentes [171]. Da mesma forma, o estado mutacional do EGFR no cancro do pulmão de não-pequenas células identifica um subgrupo dos respondedores aos inibidores da tirosina cinase [172]. Mais recentemente, o facto de que um subgrupo de doentes com melanoma e mutações BRAF reagir aos inibidores BRAF definiu um novo paradigma e subclasse na abordagem deste cancro [173].

No CHC, não foi descrita qualquer subclasse molecular que reagisse a tratamento direcionado específico. No entanto, na última década ocorreram claros avanços na compreensão da patogénese e das subclasses moleculares da doença. Do ponto de vista biológico, as diferentes classes tumorais foram caracterizadas incluindo uma subclasse Wnt, uma classe de proliferação (com duas subclasses S1-TGF- β e S2-EpCAM positivo) e uma classe de inflamação [77,137, 174,175]. As amostras obtidas de diferentes partes de um determinado nódulo neoplásico mostraram uma estratificação de classe idêntica em 95% dos casos [136]. Igualmente relevante, o perfil genético do tecido não-tumoral adjacente define dois subgrupos de doentes com bons e maus resultados [137]. Deste modo, está atualmente disponível uma descrição do *efeito de campo*, embora sejam necessários mais estudos para confirmar a importância prognóstica destas subclasses, e se desencadeantes específicos dentro delas podem fornecer a fundamentação lógica para uma abordagem mais estratificada.

Tratamento

- A atribuição do tratamento baseia-se no sistema de atribuição de BCLC, e os níveis de evidência de tratamentos de acordo com a força e a magnitude do benefício estão resumidos na Fig. 4

Na Oncologia, os benefícios dos tratamentos devem ser avaliados através de ensaios clínicos aleatorizados e metanálises. Outras fontes de evidência, tais como os ensaios clínicos não aleatorizados ou os estudos observacionais, são consideradas menos robustas. Poucas intervenções médicas foram adequadamente testadas no CHC, comparativamente a outros tipos de cancro com alta prevalência mundial, como o cancro do pulmão, mama, colorretal e estômago. Como resultado, a força da evidência para a maioria das intervenções no CHC é muito inferior a cancros mais prevalentes

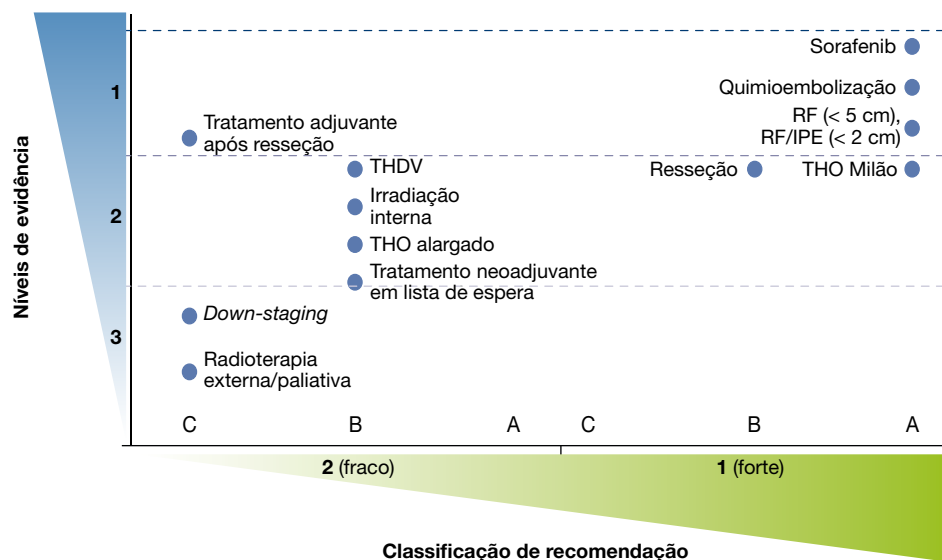


Fig. 4. Representação das recomendações da EASL e da EORTC para o tratamento de acordo com os níveis de evidência (classificação do INC [2]) e a força da recomendação (sistema GRADE). IPE – injeção percutânea de etanol; RF – ablação por radiofrequência; THDV – transplante hepático de dador vivo; THO – transplante hepático ortotópico

no mundo. O nível de evidência para a eficácia de acordo com o desenho de estudo e os objetivos para todos os tratamentos disponíveis no CHC e a força das recomendações segundo o GRADE estão resumidas na Fig. 4.

Em princípio, as recomendações para seleção de diferentes estratégias terapêuticas estabeleceram-se a partir de dados baseados na evidência em circunstâncias onde todas as intervenções potenciais com eficácia estão disponíveis.

As equipas multidisciplinares do CHC incluindo hepatologistas, cirurgiões, oncologistas, radiologistas, radiologistas de intervenção, patologistas e pesquisadores de translação são incentivados a aplicar estas NOCs. Estas recomendações devem ser adaptadas às regulamentações locais e/ou capacidades da equipa e estratégias de custo-benefício.

Ressecção

- A ressecção é a opção de tratamento de primeira linha para os doentes com nódulos solitários e função hepática muito bem preservada, definida como bilirrubina normal com gradiente de pressão venosa hepática ≤ 10 mmHg ou plaquetas $\geq 100\,000$ (evidência 2A; recomendação 1B). As ressecções anatómicas são recomendadas (evidência 3A; recomendação 2C).
- As indicações adicionais para os doentes com tumores multifocais com os critérios de Milão (≤ 3 nódulos ≤ 3 cm) ou com ligeira hipertensão portal não adequada para o transplante hepático requerem comparações prospetivas com os tratamentos loco-regionais (evidência 3A; recomendação 2C).
- A mortalidade perioperatória da ressecção hepática nos doentes cirróticos é de 2-3%.
- Os tratamentos adjuvantes ou neoadjuvantes não demonstraram qualquer benefício no resultado dos doentes tratados com ressecção (ou ablação local) (evidência 1D; recomendação 2C).
- A recidiva tumoral representa a principal complicação da ressecção, e o padrão de recidiva influencia o prognóstico e a atribuição de tratamento subsequente. Em caso de recidiva, o doente deve ser reavaliado pelo estadiamento de BCLC e voltar a ser tratado de modo adequado.

A cirurgia é a base do tratamento do CHC. A ressecção e o transplante alcançam os melhores resultados nos candidatos bem selecionados (sobrevida aos 5 anos de 60-80%), e são provavelmente a primeira opção nos doentes com tumores precoces numa perspetiva intenção de tratar [176,177]. A ressecção hepática é o tratamento de escolha para o CHC nos doentes não cirróticos (5% de casos ocidentais e 40% de casos asiáticos) [178,179], onde grandes ressecções podem ser executadas com baixas taxas de complicações fatais e resultados aceitáveis (sobrevida aos 5 anos: 30-50%).

Os padrões modernos de ressecção do CHC nos doentes cirróticos são definidos pelo painel do seguinte modo: taxas esperadas de sobrevivência aos 5 anos de 60%, com uma mortalidade perioperatória de 2-3% e requisitos de transfusão sanguínea de menos de 10% [102,157,180-182]. Na verdade, a mortalidade perioperatória diminuiu de 15% na década de 1980 para 3-5% na maioria das unidades de referência. Alguns centros descrevem mortalidade perioperatória nula [176,183]. A hemorragia está significativamente associada ao resultado do doente e pode ser controlada pela boa seleção de doentes com reserva funcional hepática preservada e pela aplicação de oclusão vascular intermitente durante a transecção parenquimal hepática. Presentemente, a seleção de candidatos para a ressecção tem sido aperfeiçoada e tanto a técnica cirúrgica – planeamento imagiológico pré-ressecção, dissector ultrassónico, manobra de Pringle intermitente, manutenção de baixa pressão venosa central, etc. – como a abordagem no pós-operatório imediato foram otimizadas. Estas estratégias levaram a uma diminuição da transfusão sanguínea de 80% a 90% para menos de 10% em duas décadas [183]. Além disso, a implementação de ressecções anatómicas de acordo com o Couinaud garantiu uma abordagem cirúrgica baseada em princípios oncológicos robustos, embora associada a pequena diminuição na recidiva precoce [184]. As ressecções anatómicas que visam margens de 2 cm fornecem melhor resultado de sobrevivência do que as margens de ressecção estreitas < 1 cm [185], e são recomendadas apenas se a manutenção da função apropriada para o volume hepático remanescente for assegurada. Os estudos retrospectivos associando as ressecções anatómicas a melhores resultados devem ser interpretadas com prudência, devido à propensão de realizar intervenções mais amplas nos doentes com função hepática bem preservada. Deste modo, deve ter-se em atenção que o esforço ci-

rúrgico se destina à preservação de adequada reserva hepática através da adaptação do procedimento ao doente individual e às características do tumor – isto é, dimensão corporal, localização central vs. periférica do nódulo tumoral e CHC único de grande dimensão (vs. tumor infiltrativo).

A seleção dos candidatos ideais envolve a avaliação adequada da extensão tumoral e da reserva funcional hepática. O aperfeiçoamento da avaliação da função hepática mudou da determinação grosseira da classificação Child-Pugh para a medição mais sofisticada da taxa de retenção de indocianina verde aos 15 min (ICG15) [186] ou do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) de ≥ 10 mmHg como uma medida direta de hipertensão portal importante [187]. Este conceito de hipertensão portal como fator prognóstico nos doentes submetidos recentemente à ressecção foi validado na Ásia [182]. As medidas de substituição da hipertensão portal incluem duas variáveis: número de plaquetas abaixo dos 100 000/mm³ associado a esplenomegalia, sendo a dimensão do baço menos importante dentro dos parâmetros clínicos associados à hipertensão portal [188]. O número de plaquetas foi recentemente confirmado como preditor independente de sobrevida nos casos de CHC ressecados [189]. De acordo com estas considerações, embora a extensa avaliação todos os componentes da hipertensão portal (GPVH, varizes esofágicas, esplenomegalia e número de plaquetas) seja recomendada antes da cirurgia, o número de plaquetas continua a ser o parâmetro mais acessível de hipertensão portal disponível. Na prática, a seleção de doentes com GPVH < 10 mmHg ou com ausência de marcadores substitutos de hipertensão portal (varizes esofágicas, ou esplenomegalia com número de plaquetas $< 100\,000/\text{mm}^3$) levam a uma taxa de ressectabilidade inferior a 10% [99]. A expansão destes critérios restritivos ao ser aplicada a pontuação MELD ≤ 10 precisa de ser validada no futuro com o objetivo de sobrevida [189].

Alguns grupos aplicam a embolização dos ramos da veia porta pré-operatória (EVP) que irrigam a região hepática a ser ressecada para aumentar o volume residual do fígado se se prever uma ressecção importante [183,190]. Esta abordagem está associada a uma taxa de complicação de 10-20%, e à ocorrência da hipertensão portal grave em 1% dos doentes cirróticos [191]. No entanto, a eficácia da EVP no contexto do CHC na cirrose ainda não foi adequadamente testada em grandes estudos controlados. Por fim, está a surgir um número crescente de dados sobre a ressecção hepática por videolaparoscopia como uma abordagem alternativa não invasiva que visa prevenir a deterioração hepática comparativamente à abordagem por via aberta. Os resultados positivos descritos para localizações tumorais específicas nas séries de coorte [192] precisam ser comparados prospetivamente com a ressecção laparotômica tradicional antes de qualquer mudança na atual prática clínica.

Nos doentes adequadamente selecionados de acordo com o estado funcional hepático, os principais preditores de sobrevida são a dimensão tumoral, o número de focos tumorais e de microsatélites e a invasão vascular [176]. A extensão tumoral deve ser avaliada pela mais recente geração de TC ou RM. A ecografia intraoperatória (IOUS) permite a deteção de nódulos entre 0,5 e 1 cm e é considerada o método padrão para descartar a presença de nódulos adicionais e orientar as ressecções anatómicas [193]. O *Japanese Nationwide Survey* demonstrou que um *cut-off* abaixo de 2 cm é um preditor independente de sobrevida numa série de milhares de doentes [194]. As taxas de sobrevida aos 5 anos para os doentes com ≤ 2 cm de CHC foi de 66%, comparativamente com 52% para os tumores com 2-5 cm e 37% para os tumores > 5 cm. A multinodularidade também prevê a sobrevida, com taxas de sobrevida aos 5 anos após a ressecção dos tumores únicos de 57%, e de 26% para três ou mais nódulos. Recentemente, alguns centros de referência

descreveram taxas de sobrevida aos 5 anos acima de 50% nos doentes submetidos à ressecção de múltiplos tumores que cumpriam os critérios de Milão (até 3 nódulos ≤ 3 cm) não elegíveis para transplante [180-182]. Os resultados positivos publicados necessitam de mais dados de comparação entre a ressecção e tratamentos loco-regionais antes de serem adotados por estas NOCs.

A invasão vascular é um preditor conhecido de recidiva e sobrevida que está diretamente associado à diferenciação histológica, ao grau e à dimensão do nódulo principal. Caracteristicamente, a invasão vascular microscópica é encontrada em 20% dos tumores com 2 cm de diâmetro, 30-60% dos casos de nódulos com 2-5 cm e até 60-90% nos nódulos com dimensão acima de 5 cm [176]. O estudo mais preciso da microinvasão vascular levou à identificação da invasão de um vaso da parede muscular ou a mais de 1 cm do bordo tumoral como dois dos piores fatores de risco para o prognóstico [157]. A evolução dos doentes com tumores ressecados únicos variou entre a sobrevida mediana de 87 meses para os doentes com nenhuma invasão vascular, a 38-71 meses para aqueles com invasão microvascular com 0 ou 1 fatores de risco, e 8-12 meses para os indivíduos com invasão microvascular e 2 fatores de risco ou invasão macrovascular. Esta classificação requer validação externa [157].

Tratamento adjuvante para prevenir a recidiva

A recidiva tumoral complica 70% dos casos aos 5 anos incluindo metástases intra-hepáticas (recidivas verdadeiras) ou o desenvolvimento de novos tumores [161,157,180-182,195,196]. Estas entidades podem ser diferenciadas por hibridação genómica comparativa, padrão de integração do vírus da hepatite B, assinatura de ADN usando ensaios de perda de heterozigotia, ou estudos de *microarray* de ADN [197]. Não foi estabelecida qualquer definição clínica de ambas as entidades, mas o *cut-off* de 2 anos foi adotado para classificar grosseiramente recidivas precoces e tardias [149,198].

Foram testadas várias estratégias para prevenir e tratar a recidiva no contexto de estudos aleatorizados. Quase todos os ECAs publicados foram realizados na Ásia. O interferão é o fármaco mais frequentemente avaliado até hoje. Diferentes metanálises avaliaram o efeito do tratamento adjuvante com o interferão [199-201]. Numa análise que incluía 13 estudos (9 pequenos ECAs), houve uma melhoria significativa na sobrevida livre de recidiva com interferão (SLR estimada de 3 anos de 54% contra 30% do placebo) [200]. Foram demonstrados resultados semelhantes noutros estudos, em que foram estudadas diferentes populações de doentes. No primeiro ECA ocidental que avaliou o interferão-alfa em 150 doentes, foram obtidos resultados negativos, mas foi identificada uma tendência positiva na prevenção de recidivas tardias *de novo*, fornecendo a fundamentação lógica para avaliar esta estratégia em futuros estudos [181]. Considerando as informações disponíveis, o painel não recomenda o interferão adjuvante devido à falta de números significativos de doentes e de dados parcialmente contraditórios. Curiosamente, o recente miR-26 foi identificado como um potencial marcador que prevê a resposta ao tratamento adjuvante com interferão [135]. Estudos futuros no contexto adjuvante devem incluir este tipo de marcador molecular para classificar mais precisamente os doentes que respondem ao tratamento adjuvante.

Outras estratégias testadas incluem quimioterapia, quimioembolização, irradiação interna, tratamentos imunes e retinoides. A quimioembolização e a quimioterapia adjuvantes não trazem qualquer benefício em termos de prevenção de recidiva [202]. A radiação interna com lipiodol marcado com Iodo-131 mostrou um efeito positivo num pequeno ensaio clínico e num estudo de coorte [203,204].

Normas de Orientação Clínica

A imunoterapia adotiva com linfócitos ativados com interleucina-2 reduziu a primeira recidiva num ensaio clínico com 150 doentes (recidiva aos 3 anos: 33% contra 48% no grupo de controlo) [205]. Um efeito benéfico similar, descrito com retinoides e vitamina K2 que impedem tumores *de novo*, não foi confirmado no contexto de dois recentes grandes ECAs [206-208]. Em geral, de acordo com uma recente revisão sistemática Cochrane, 12 ECAs foram identificados com menos de 1 000 doentes aleatorizados, levando a um conjunto de evidências pouco claro para a eficácia de qualquer um dos protocolos adjuvantes e neoadjuvantes revistos [209]. Assim, nenhuma destas estratégias é recomendada na prática clínica.

Ensaio clínico maior com menor risco de erro sistemático deverão ser realizados de acordo com as NOCs anteriormente publicadas [149]. O principal objetivo dos estudos deve ser o tempo até recidiva ou a sobrevida global. Devido à falta de tratamentos comprovadamente eficazes, é justificável selecionar aleatoriamente os doentes para um grupo de controlo não tratado. A seleção de doentes deve basear-se no sistema de estadiamento BCLC, e a estratificação antes da aleatorização deve ser feita de acordo com a dimensão do tumor, número de nódulos/satélites e invasão vascular. Devido à natureza destes estudos, são necessários estudos multi-institucionais. Os resultados positivos descritos com sorafenib para o CHC avançado indicam a realização de um estudo internacional no contexto adjuvante com este inibidor multi-alvos da tirosina cinase.

Transplante hepático

- O transplante hepático é considerado a opção de tratamento de primeira linha para os doentes com tumores únicos menores que 5 cm ou ≤ 3 nódulos ≤ 3 cm (critérios de Milão), quando não adequados para ressecção **(evidência 2A; recomendação 1A)**
- A mortalidade perioperatória e a mortalidade a um ano é de aproximadamente 3% e $\leq 10\%$, respetivamente.
- A extensão dos critérios de limite tumoral para transplante hepático em CHC não foi estabelecida. A modesta expansão dos critérios de Milão que aplicando os *up-to-seven* nos doentes sem invasão microvascular tem resultados competitivos e, assim, esta indicação requer validação prospetiva **(evidência 2B; recomendação 2B)**
- O tratamento neoadjuvante pode ser considerado para as abordagens loco-regionais se a lista de espera for superior a 6 meses devido a bons dados de custo-efetividade e taxas de resposta tumoral, mesmo que o impacto sobre o resultado a longo prazo seja desconhecido **(evidência 2D; recomendação 2B)**
- Os protocolos de *downstaging* para os CHCs superiores aos critérios convencionais não podem ser recomendados, e devem ser aplicados no contexto de estudos prospetivos para estudar progressão da doença e sobrevivência **(evidência 2D; recomendação 2C)**
A avaliação de *downstaging* deve seguir os critérios RECIST modificados
- O transplante hepático de dador vivo é uma opção alternativa nos doentes com uma lista de espera superior a 6-7 meses, e oferece um contexto adequado para explorar indicações alargadas em programas de investigação **(evidência 2A; 2B recomendação)**

O transplante hepático é a primeira escolha de tratamento para os doentes com pequenos tumores multinodulares (≤ 3 nódulos com ≤ 3 cm) ou para os indivíduos com tumores únicos ≤ 5 cm e disfunção hepática avançada. Teoricamente, o transplante pode curar simultaneamente o tumor e a cirrose subjacente. Os critérios de seleção alargados aplicados há duas décadas levaram a maus resultados em termos de recidiva (32-54% aos 5 anos) e sobrevida (sobrevida aos 5 anos $< 40\%$), mas permitiram a identificação dos melhores candidatos para este procedimento [210,211]. De acordo com este conceito, alguns grupos pioneiros que selecionavam "candidatos ideais" descreveram uma sobrevida aos 5 anos de 70% com uma taxa de recidiva inferior a 15% [161,212-215]. Num artigo de referência, os chamados critérios de Milão foram estabelecidos para os doentes com um CHC ≤ 5 cm ou até 3 nódulos ≤ 3 cm [212]. Seguindo estes critérios e de acordo com os padrões modernos, a mortalidade peri-operatória e a mortalidade ao 1 e aos 5 anos deverão ser respetivamente de 3%, $\leq 10\%$ e de $\leq 30\%$. Os dados sobre a sobrevida aos 10 anos são escassos, e o painel apoia a prática de transmitir estes números para intervenções cirúrgicas seguindo o princípio intenção de tratar, de forma a distinguir melhor as diferenças no resultado entre a ressecção e transplante não aparentes no *cut-off* convencional de 5 anos.

Uma recente revisão sistemática que incluía 90 estudos, os quais abrangiam um total de 17 780 doentes por mais de 15 anos, identifica os critérios de Milão como um fator prognóstico independente para o resultado pós-transplante hepático [177]. Em geral, a sobrevida aos 5 anos dos doentes dentro dos critérios de Milão (65-78%) foi semelhante comparativamente às indicações não-CHC segundo os registos europeus (ELTR) e os registos norte-americanos (OPTN) (65-87%) [177,216, 217]. O ELTR demonstra taxas de sobrevida aos 10 anos de aproximadamente 50% em mais de 12 000 casos realizados [216]. Como consequência do seu sucesso, os critérios de Milão foram integrados no sistema de estadiamento BCLC [148,149] e no estadiamento pré-transplante UNOS para a atribuição de órgãos nos EUA [218], e continuam a ser a referência para quaisquer outros critérios prognósticos propostos para a expansão da indicação de transplante hepático nos doentes cirróticos com CHC [219].

A grande desvantagem do transplante hepático como tratamento do CHC é a escassez de dadores. Os aumentos do tempo de espera levaram 20% dos candidatos ao transplante a saírem das listas antes de receberem o procedimento, comprometendo assim o resultado numa análise intenção de tratar [161,220]. Quatro conceitos foram abordados pelo painel no contexto do transplante para os doentes com CHC: (1) protocolos de prioridade e de exclusão da lista; (2) tratamentos neoadjuvantes na lista de espera; (3) alargamento dos critérios e *downstaging* para o transplante; e (4) transplante hepático de dador vivo. A recentemente publicada *International Consensus Conference on Liver Transplantation* foi fundamental para complementar as atuais NOCs [219].

Protocolos de prioridade e de exclusão de lista

O UNOS desenvolveu um sistema de prioridade para gerir as listas de espera para transplante com base na escala MELD [218], que foi originalmente criada para prever a sobrevida aos 3 meses nos doentes com doença hepática terminal [221]. Dado que a escala MELD é incapaz de prever a taxa de abandono dos doentes com CHC, foram atribuídas várias escalas de prioridade a estes doentes que variam entre 24 (único < 2 cm) e 29 pontos (2-5 cm, ou 3 nódulos cada < 3 cm) nas propostas iniciais e com 0 e 22 pontos respetivamente atualmente. A principal dificuldade para o estabelecimento de protocolos de prioridade é a definição de doentes em risco de abando-

no, que alguns estudos identificam como aqueles doentes com tumores multinodulares e falhas de tratamento neoadjuvante, ou os indivíduos com níveis séricos basais de AFP >200 ng/ml ou aumento mantido >15 ng/ml/mês [140]. No extremo oposto do espectro, alguns doentes com tumor T1 de UNOS (único <2 cm) podem beneficiar de tratamentos alternativos não-transplante e evitar a futilidade do transplante, pelo menos até que ocorra a recidiva [222].

As estratégias que defendem as abordagens “transplante de resgate” nas populações de baixo risco devem ser investigadas em estudos prospectivos focados na análise intenção de tratar e no benefício da sobrevida, dado que também dependem de tempo de espera e de cenários locais de disponibilidade de dador. Da mesma forma, os doentes submetidos à ressecção com alto risco histológico de recidiva são propostos a inscrição para transplante hepático [223]. Dado que os tempos de espera variam significativamente em todo o mundo, é recomendável que os responsáveis pelos protocolos modulem procedimentos de prioridade juntamente com estas variáveis.

Há ainda menos informação disponível sobre os protocolos de exclusão da lista. O painel atual recomenda suspender aqueles doentes cujo CHC progrediu além dos critérios de Milão, enquanto estavam na lista de espera e explorar tratamentos neoadjuvantes para os mesmos. O painel recomenda a exclusão da lista dos doentes que desenvolveram invasão macrovascular ou disseminação extra-hepática.

Tratamentos neoadjuvantes na lista de espera

Os tratamentos adjuvantes para os doentes dentro dos critérios de Milão que estão na lista de espera são usados na maioria dos centros para prevenir a progressão tumoral. Faltam dados fortes de ECAs e, deste modo, os benefícios potenciais sugeridos para a ablação local ou para a quimioembolização são derivados dos estudos observacionais e das análises de custo-efetividade. Os principais estudos que avaliam os tratamentos neoadjuvantes são séries de casos, estudos de caso-controle e estudos de coorte, mostrando que a RFA atinge as maiores taxas de necrose completa (12-55%) [224,225] comparativamente com a TACE (22-29%) [226-228].

O impacto destes tratamentos na taxa de abandono, recidiva e sobrevida é apenas avaliado em estudos não aleatorizados. Segundo os estudos iniciais que indicaram as taxas de abandono, estabeleceu-se uma probabilidade de mortalidade de 15-30% em 1 ano [161,220]. Entre as séries de casos e os estudos de coorte publicados, alguns estudos sugerem um impacto favorável do tratamento na diminuição da taxa de abandono a níveis variando entre 0% e 25% [222,224]. Da mesma forma, visto que os tratamentos na lista de espera foram estudados de forma não controlada, os seus efeitos sobre a sobrevida após o TH são difíceis de avaliar. Desde a publicação do estudo basal [226], os estudos de caso-controle incluindo casos tratados e controles emparelhados indicam taxas de sobrevida semelhantes aos indivíduos não tratados [227,228]. Pelo contrário, a análise de custo-efetividade de Markov apontou vantagens para os tratamentos neoadjuvantes quando os tempos de espera excedem 6 meses [229]. O uso de sorafenib para o tratamento de doentes T2 de UNOS em lista de espera não é recomendado de acordo com os pequenos estudos-piloto e os estudos de custo-efetividade publicados até ao presente [230,231]. O efeito real dos tratamentos loco-regionais ou moleculares sobre os resultados dos doentes e os aumentos de esperança de vida globais numa perspectiva social é incerto. Portanto, considerando a força da evidência disponível, recomenda-se tratar os doentes que esperam pelo transplante com ablação local e, como segunda opção, com a quimioembolização, quando os tempos de espera excedem os 6 meses.

Alargamento de indicações e downstaging para transplante hepático

A análise do alargamento dos critérios além de Milão e o *downstaging* para Milão foi extensivamente explorada. Resumidamente, o principal conceito é que para estabelecer um novo protocolo permitindo o alargamento dos critérios para o transplante, é essencial desenvolver dados vigorosos para a categoria específica dos doentes incluídos no alargamento proposto. Novos critérios podem ter um grande impacto em todos os programas de transplante, e os dados necessários para suportar qualquer mudança devem ser impecáveis. Além disso, deve ser tido em conta o impacto do alargamento nos doentes sem CHC que esperam pelo transplante hepático.

A compreensão atual é que o alargamento para os critérios da UCSF (nódulo único ≤6,5 cm ou 2-3 nódulos ≤4,5 cm e diâmetro total do tumor ≤8cm) – que envolve aproximadamente 5-10% de todos os doentes que estão em lista de espera [220,232] – já foi contestada do ponto de vista histológico pelos critérios de *up-to-seven* (ou seja, aqueles CHCs com o número 7 como a soma do tamanho do tumor maior e o número de tumores) [233]. Esta proposta com base na histologia foi recentemente validada em séries independentes [234]. As principais preocupações sobre as propostas de alargamento são a falta de dados específicos sobre a sobrevida global e a taxa de abandono da lista de espera para os doentes fora dos critérios atuais, mas que cumprem os critérios alargados. Outros estudos recentes que desafiam os critérios de Milão têm proposto diferentes algoritmos para otimizar a seleção dos doentes. No entanto, a predição de resultados aos 5 anos pode variar entre 70% e 40%, conforme a presença de invasão microvascular. Deste modo, seriam necessários marcadores pré-operatórios de invasão vascular antes de adotar estes critérios. Numa metanálise para avaliar o tamanho do tumor e dos nódulos, considerou-se que um *cut-off* da soma dos diâmetros acima de 10 cm aumenta quatro vezes o risco de morte [235], enquanto uma combinação de volume tumoral e de níveis de AFP foi considerada a melhor estratégia noutros estudos [140,141]. Os marcadores moleculares, tais como o desequilíbrio alélico que reflete a instabilidade cromossômica, foram também demonstrados como preditores da recidiva após transplante [236]. Considerando a força da evidência, não é recomendado permitir o alargamento dos critérios de elegibilidade do transplante, exceto no contexto de protocolos de investigação.

Relativamente ao *downstaging*, não há um único ECA, grande estudo de caso-controle ou amplo estudo de coorte bem desenvolvido disponível para os doentes tratados de forma consistente e seguidos adequadamente. Pequenos estudos prospectivos sugerem que o *downstaging* aos critérios de Milão dos doentes com doença limitada ao fígado tratada por radiofrequência ou quimioembolização alcança resultados de sobrevida aos 5 anos semelhantes aos critérios de Milão [237,238]. Não é claro se os tratamentos de *downstaging* produzem efeitos antineoplásicos mensuráveis ou se fornecem apenas um período de tempo no qual se avalia a história natural do CHC, com o risco último de transformar os abandonos pré-transplante em recidivas pós-transplante [239,240]. Não existe limite superior distinto para a elegibilidade do *downstaging* [240].

Considerando os dados atuais, o *downstaging* dos doentes além dos critérios de Milão não pode ser adotado como uma ferramenta para aperfeiçoar a seleção de doentes, e é necessária mais pesquisa. Esta investigação deve basear-se no princípio de que os resultados de sobrevida aos 5 anos dos doentes submetidos a transplante após *downstaging* bem sucedido devem ser semelhantes aos dos doentes transplantados após os critérios de Milão [219]. Porém, o painel considera que deve ser adotado um protocolo especial para os doentes já na lista de espera para transplante

Normas de Orientação Clínica

hepático com tumores a progredirem além dos critérios de Milão e com doença limitada ao fígado. Nesta circunstância especial, tal como supracitado, é recomendado colocar o candidato em espera até o *downstaging* por ablação local ou quimioembolização ser alcançado e mantido por um período de pelo menos 3 meses.

Transplante hepático de dador vivo

O transplante hepático de dador vivo (THDV) usando o lóbulo hepático direito de um dador saudável surgiu como uma alternativa ao transplante hepático de dador cadáver (THDC) [241,242]. Em 2000, havia grande entusiasmo pelo THDV, e estimava-se que isto representaria uma percentagem significativa dos doentes transplantados com CHC [243]. Infelizmente, os riscos associados de morte (estimado em 0,3%) e complicações as graves (~2%) para o dador saudável tem diminuído o interesse da comunidade de transplante [244-246]. Atualmente, o THDV corresponde a menos de 5% de transplantes hepáticos em adultos, significativamente menos do que no transplante renal em que os dadores vivos representam 40% de todos os casos realizados [246]. Os riscos e benefícios do THDV devem ter em conta tanto o dador como o recetor, um conceito conhecido como *equilíbrio duplo* [219,247,248]. Devido à complexidade do procedimento, o THDV deve ser restrito a centros de excelência em cirurgia e transplante hepáticos.

São controversos os resultados com o THDV comparativamente com os do THDC. Embora alguns estudos sugiram que o THDV esteja associado a maior risco de recidiva, estes dados não foram confirmados [249,250]. Os estudos de custo-efetividade sugerem que o THDV pode ser oferecido aos doentes com CHC se a lista de espera exceder os 7 meses [248], um protocolo adotado pelo painel. Alguns autores recomendam um período de observação pré-transplante de 3 meses para evitar o transplante de tumores potencialmente agressivos, uma proposta que precisa de ser confirmada em estudos futuros [250,251]. O THDV foi proposto como um contexto ideal para explorar as indicações alargadas do CHC, considerando a falta de protocolos de atribuição de enxerto e de prioridade [252]. Portanto, o painel não recomenda este procedimento para qualquer indicação alargada, exceto no contexto de investigação.

Ablação local

- A ablação local com radiofrequência ou injeção percutânea de etanol é considerada o tratamento padrão para os doentes com tumores 0-A de BCLC não adequados para a cirurgia (**evidência 2A; recomendação 1B**)
Os outros tratamentos ablativos, tais como por micro-ondas ou a crioablação, estão ainda sob investigação
- A ablação por radiofrequência é recomendada na maioria dos casos como o principal tratamento ablativo nos tumores com menos de 5 cm devido um significativamente melhor controlo da doença (**evidência 1iD; recomendação 1A**)
A injeção de etanol é recomendada nos casos onde a ablação por radiofrequência não é tecnicamente viável (cerca de 10-15%)
- Nos tumores <2 cm, 0 de BCLC, ambas as técnicas alcançam respostas completas em mais de 90% dos casos, com bons resultados a longo prazo. Contudo, não se sabe ao certo se podem ser consideradas como alternativas competitivas para a ressecção (**evidência 1iA; recomendação 1C**)

A ablação local é considerada a opção de tratamento de primeira linha para os doentes nos estádios precoces não adequados para os tratamentos cirúrgicos. Nos últimos 25 anos, foram desenvolvidos e testados clinicamente vários métodos para a destruição tumoral química ou térmica [253]. A primeira técnica usada é a injeção percutânea de etanol (IPE), que induz necrose por coagulação da lesão como resultado da desidratação celular, desnaturação proteica e oclusão química dos pequenos vasos do tumor. Posteriormente, surgiram tratamentos ablativos térmicos que são classificados como tratamentos hipotérmicos (aquecimento do tecido a 60-100 °C) – incluindo a ablação por radiofrequência (RF), ablação por micro-ondas e ablação por laser – ou como crioablação (congelamento do tecido a -20 °C e -60 °C). A maioria dos procedimentos são realizados usando uma abordagem percutânea, embora em alguns casos se recomende a ablação laparoscópica. A IPE é uma técnica bem estabelecida para o tratamento do CHC de tipo nodular que atinge necrose completa em 90% dos tumores <2 cm, 70% nos de 2-3 cm e 50% naqueles entre 3 e 5 cm [162,253,254]. Especula-se que a difusão do etanol é bloqueada pelos septos fibrosos intratumorais e/ou pela cápsula tumoral. Isto compromete a capacidade curativa desta técnica, particularmente nos tumores superiores a 2 cm. A recente introdução de um dispositivo específico para a IPE de sessão única, uma agulha multiponta com três pontas retráteis, resultou numa taxa de resposta completa sustentada de 80-90% nos tumores menores que 4 cm [255]. Nos doentes com cirrose de classe A de Child-Pugh e tumores precoces, o tratamento com IPE demonstrou taxas de sobrevida aos 5 anos de 47-53% [256,257]. A principal limitação da IPE é a taxa elevada de recidiva local que pode chegar aos 43% nas lesões que excedam os 3 cm [258]. A outra tecnologia de ablação química – a injeção percutânea de ácido acético (IPA) – não ofereceu vantagens substanciais relativamente à IPE [259].

A RFA tem sido a alternativa à IPE mais amplamente avaliada para ablação local do CHC. A energia criada pela RF induz a necrose por coagulação do tumor, produzindo um anel de segurança no tecido peritumoral, que pode eliminar pequenos satélites não detetados. Consistente com estudos anteriores, a RF requer menos sessões de tratamento para obter efeitos antitumorais comparáveis. Cinco ensaios clínicos aleatorizados compararam a RF vs. IPE no tratamento do CHC precoce. Estes estudos mostraram consistentemente que a RF tem um maior efeito antineoplásico do que a IPE, levando a um melhor controlo local da doença (taxa de recidiva local aos 2 anos: 2-18% contra 11-45%) [260-264]. A avaliação do impacto da RF na sobrevida tem sido mais controversa. As vantagens de sobrevida que favorecem a RF vs. IPE foram identificadas no estudo japonês que incluía 232 doentes [261], mas não foram encontradas diferenças na sobrevida em dois ECAs europeus [263,264]. Dois ECAs adicionais do mesmo grupo demonstraram vantagens de sobrevida na análise do subgrupo de tumores maiores que 2 cm, favorecendo a RF comparativamente à IPE ou à IPA [260,262]. Nos doentes com CHC precoce tratados com ablação percutânea, a sobrevida a longo prazo é influenciada por várias intervenções distintas, dado que uma elevada percentagem dos doentes irá desenvolver nódulos de CHC intrahepático recorrentes após 5 anos do tratamento inicial e irá receber tratamentos adicionais. No entanto, três metanálises independentes, incluindo todos os ECAs, confirmaram que o tratamento com a RF oferece um benefício de sobrevida comparativamente à IPE nos tumores maiores que 2 cm [265-267]. A principal desvantagem da RF é as suas taxas de complicações graves serem mais elevadas (4%; IC 95%, 1,8-6,4%) relativamente às da IPE (2,7%; IC 95%, 0,4-5,1%) [267,268].

Considerando os dados publicados, os melhores resultados obtidos nos inquéritos de doentes com CHC tratados com RF fornecem taxas de sobrevida aos 5 anos de 40-70% [269,270], e até mesmo superiores em candidatos altamente selecionados [142]. Os melhores resultados foram demonstrados nos doentes de classe A de Child-Pugh com pequenos tumores únicos, geralmente inferiores a 2 cm de diâmetro [159,162]. Os preditores independentes de sobrevida são compostos pela resposta completa precoce, escala Child-Pugh, número ou dimensão dos nódulos e pelos níveis basais de alfa-fetoproteína. Assim, os doentes de classe A de Child-Pugh com pequenos tumores não-cirúrgicos – que se espera que alcancem respostas completas – são os candidatos ideais para a RF. Cerca de 10-15% dos tumores com localizações difíceis de tratar podem ser tratados com a IPE [271]. O tratamento dos doentes com tumores maiores (3-5 cm), múltiplos tumores (3 nódulos <3 cm) e insuficiência hepática avançada (classe B de Child-Pugh) com a combinação de ambas as técnicas poderia ser razoável numa base individual. Embora estes tratamentos forneçam bons resultados, são incapazes de alcançar taxas de resposta e resultados comparáveis aos tratamentos cirúrgicos, mesmo quando aplicados como primeira opção [194].

Uma questão em aberto é se a RF pode competir com a ressecção cirúrgica como um tratamento de primeira linha para os doentes com pequenos CHCs únicos. Dois ECAs publicaram resultados opostos [272,273]. Enquanto o primeiro não identificou diferenças de resultado, o segundo ensaio clínico sugeriu uma vantagem de sobrevida para a ressecção cirúrgica. Estudos não controlados descrevem resultados semelhantes para a ressecção e RF nos doentes com classe 0 de BCLC [159]. No futuro existirão mais ensaios clínicos para superar as questões metodológicas que impedem a elaboração de conclusões robustas de estudos atuais. Além disso, embora a remoção completa do tecido neoplásico (R0) seja comum após a ressecção cirúrgica, algumas indicações destacam a necessidade de proceder com precaução depois de serem analisadas as amostras histológicas dos tumores tratados com RF. A necrose tumoral completa de menos de 50% foi observada nos tumores >3 cm devido à perda de calor no contexto de arrefecimento tecidual mediado pela perfusão dentro da área para ablação [274]. Além disso, os tumores de CHC numa localização subcapsular ou adjacentes à vesícula biliar têm um risco maior de ablação incompleta [275] ou de complicações importantes [268,276,277]. Assim, neste momento, não existem quaisquer dados para dar suporte à RF como substituição da ressecção como tratamento de primeira linha para os doentes com CHC precoce (classe A de BCLC).

Tratamentos sob investigação

A ablação por micro-ondas, a ablação por laser e a crioablação foram propostas para ablação local no CHC. A ablação por micro-ondas tem uma importante vantagem comparativamente à RF: a eficácia do tratamento é menos afetada pelos vasos localizados em redor do tumor. Os estudos iniciais foram limitados por induzirem um pequeno volume de coagulação [278] levando a desempenhos subótimos quando comparados com a RF no único ECA publicado [279]. Continuam por ser testados dispositivos mais recentes. Relativamente à ablação por laser, não foi publicado qualquer ECA até ao presente. Numa recente análise retrospectiva multicêntrica que incluía 432 doentes não cirúrgicos com CHC precoce, a sobrevida global aos 5 anos foi de 34% (41% nos doentes de classe A de Child-Pugh) [280]. A crioablação tem aplicabilidade limitada no CHC, e não foram publicados quaisquer ECAs [281]. A taxa de complicações não é negligenciável, especialmente devido

ao risco de “criochoque”, uma patologia extremamente grave que resulta na falência multiorgânica, coagulopatia grave e coagulação intravascular disseminada após a crioablação.

As técnicas de ablação não-térmica e não-química estão atualmente em fase de investigação clínica. Após a abordagem positiva pré-clínica, a eletroporação irreversível está atualmente a ser avaliada clinicamente [282]. O HIFU é uma nova abordagem ablativa descrita em coortes de doentes com tumores pequenos, mas não existem quaisquer estudos aleatorizados sobre a mesma [283]. A terapêutica ativada por luz usa díodos emissores de luz para ativar a talaporfina de sódio no CHC após administração por via intravenosa. Os estudos de fase 3 com esta terapêutica estão em curso [284].

Quimioembolização e tratamentos percutâneos

- A quimioembolização é recomendada nos doentes com estadio B de BCLC, tumores assintomáticos multinodulares sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática (**evidência 1iiA; recomendação 1A**)
O uso de microesferas farmacológicas mostrou taxas de resposta semelhantes às partículas de gelfoam-lipiodol associadas a menos efeitos adversos sistémicos (**evidência 1D; recomendação 2B**)
A quimioembolização não é recomendada nos doentes com doença hepática descompensada, disfunção hepática avançada, invasão macroscópica ou disseminação extra-hepática (**evidência 1iiA; recomendação 1B**)
A embolização com partículas PVA não é recomendada.
- A irradiação interna com microesferas de ^{131}I ou ^{90}Y demonstrou resultados antitumorais promissores, com um perfil seguro, mas não pode ser recomendada como tratamento padrão. São necessários mais ensaios clínicos para estabelecer um papel competitivo nesta população (**evidência 2A; recomendação 2B**)
- A quimioterapia intra-arterial seletiva ou a embolização por lipiodol não são recomendadas para o tratamento do CHC (**evidência 2A; recomendação 2B**)
- A radioterapia externa conformacional 3D está sob investigação, e não existe evidência apoiar esta abordagem terapêutica no tratamento do CHC (**evidência 3A; recomendação 2C**)

Quimioembolização

A quimioembolização (TACE) é o tratamento primário mais amplamente utilizado para o CHC irressecável [160,165,194], e é o tratamento de primeira linha recomendado para os doentes no estadio intermédio da doença [56,139,149]. O CHC exhibe intensa atividade neoangiogénica durante a sua progressão. A fundamentação lógica para a TACE é que a infusão intra-arterial de um agente citotóxico, seguido de embolização dos vasos sanguíneos que alimentam o tumor, irá resultar num forte efeito citotóxico e isquémico. A TACE deve ser distinguida da quimioembolização por lipiodol – administração de uma emulsão de quimioterapia combinada com lipiodol –, da embolização percutânea com partículas PVA (TAE) – onde nenhum agente quimioterápico é usado – e da quimioterapia intra-arterial, onde a embolização não é realizada. Os dados sobre as

Normas de Orientação Clínica

definições e os tipos distintos de embolização percutânea guiada por imagem foram revistos noutras publicações [285,286].

Quimioembolização convencional (TACE)

Este procedimento combina a administração percutânea de quimioterapia emulsionada com lipiodol seguida de estagnação vascular com agentes embólicos. A quimioembolização alcança respostas parciais em 15-55% dos doentes, e atrasa significativamente a progressão tumoral e a invasão macrovascular. O benefício de sobrevida da TAE ou da quimioembolização tem sido objeto de alguns ECAs, que proporcionaram resultados contraditórios [287-293]. Foram obtidos benefícios de sobrevida em dois estudos [292,293], um dos quais identifica a resposta ao tratamento como um preditor independente de sobrevida [293]. A metanálise destes sete ECAs, incluindo um total de 516 doentes, mostrou um efeito de sobrevida benéfico da embolização/quimioembolização em comparação com o grupo de controlo [139]. A análise de sensibilidade mostrou um benefício significativo da quimioembolização com cisplatina ou doxorrubicina em quatro estudos, mas tal não aconteceu com a embolização isolada em três estudos [139]. Em geral, a sobrevida mediana para os casos de CHC intermédio deverá ser cerca de 16 meses, e após a quimioembolização, a sobrevida mediana é de cerca de 20 meses. Como resultado destes estudos, a TACE foi estabelecida como o tratamento padrão para os doentes que cumprem os critérios para o estadiamento intermédio do sistema de estadiamento de BCLC, ou seja, para os indivíduos com CHC multinodular, ausência de sintomas associados ao cancro e sem evidência de invasão vascular ou disseminação extra-hepática. Recentemente, uma metanálise feita por investigadores da Cochrane desafiou a eficácia da TACE [294]. Vários dos vieses contidos nesta abordagem, incluindo a utilização de ensaios clínicos com grupos de controlo inadequados ou populações-alvo que conduzem a resultados fracos, diminuem qualquer impacto deste estudo. Os benefícios da combinação de TACE com procedimentos de ablação local ou tratamentos sistémicos estão sob investigação.

Os benefícios da quimioembolização não devem afastados pela insuficiência hepática induzida pelo tratamento. A mortalidade esperada associada ao tratamento é inferior a 2% dos casos, se a seleção dos candidatos for apropriada. Os melhores candidatos são os doentes com função hepática preservada e tumores multinodulares assintomáticos sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática [285,293]. A invasão vascular macroscópica de qualquer tipo e a disseminação extra-hepática são as principais contra-indicações para a quimioembolização. Um ensaio clínico positivo não mostrou benefício na análise de subgrupo restringida aos doentes com invasão da veia porta [292]. A reserva funcional hepática é também um componente crítico para uma seleção criteriosa. Os doentes devem apresentar função hepática relativamente bem preservada (principalmente de classe A ou B7 de Child-Pugh sem ascite), enquanto os indivíduos com descompensação hepática ou insuficiência hepática mais avançada devem ser excluídos, visto que a agressão isquémica pode levar a efeitos adversos graves [289]. As contra-indicações absolutas e relativas da quimioembolização foram revistas noutra publicação [169]. Não existe boa evidência para indicar o melhor agente quimioterápico e a estratégia ideal para a repetição do tratamento, apesar de ser recomendado que se apliquem os procedimentos 3-4 vezes por ano e que se use a doxorrubicina ou cisplatina como quimioterapia padrão. Os esquemas mais intensivos, ou seja, a TACE a cada 2 meses, podem induzir insuficiência hepática numa percentagem inaceitável de doentes [289]. A quimioembolização superseletiva é recomendada para minimizar a agressão isquémica do tecido não tumoral.

Quimioembolização com microesferas farmacológicas (TACE-DEB)

Foram publicadas estratégias para melhorar a atividade antineoplásica e benefícios clínicos com a quimioembolização. O esquema TACE ideal deve permitir a concentração intratumoral máxima e sustentada do agente quimioterápico com exposição sistémica mínima, juntamente com a obstrução calibrada do vaso tumoral. As microesferas embólicas têm a capacidade de isolar os agentes quimioterápicos e de libertá-los num modo controlado ao longo de um período de 1 semana. Esta estratégia demonstrou que aumenta a concentração local do fármaco com toxicidade sistémica negligenciável [166]. Um estudo aleatorizado de fase II que compara a TACE e a TACE-DEB demonstrou uma redução significativa na toxicidade hepática e nos efeitos adversos farmacológicos para o último grupo, associada a uma tendência não significativa de melhor efeito antitumoral [295].

Radioembolização e irradiação externa

A radioembolização é definida como a infusão de substâncias radioativas como o lipiodol marcado com Iodo-131 (¹³¹I) [296] ou microesferas que contêm ítrio-90 (⁹⁰Y) [297-299], ou agentes semelhantes na artéria hepática. Dada a hipervascularidade do CHC, as microesferas injetadas intra-arterialmente serão administradas preferencialmente para a área tumoral e irão emitir seletivamente irradiação de alta energia de baixa penetração para o tumor. Um ECA basal que compara a quimioembolização vs. irradiação interna com ¹³¹I não foi seguido por estudos adicionais [296]. Atualmente, a técnica de radioembolização mais popular utiliza microesferas revestidas com ⁹⁰Y, um isótopo emissor β. Este tratamento requer um centro especializado de terceiro nível com equipamentos sofisticados e radiologistas de intervenção especializados. O shunt pulmonar grave e a irradiação intestinal devem ser prevenidos antes do procedimento. Devido ao efeito minimamente embólico das microesferas de ⁹⁰Y, o tratamento pode ser utilizado nos doentes com trombose da veia porta [298].

Os estudos de coorte que demonstram resultados a longo prazo mostraram um tempo de sobrevida mediana de 17,2 meses para os doentes nos estadios intermédios [297], e de 12 meses para os doentes nos estadios avançados com invasão da veia porta [298-300]. As taxas de resposta objetiva variam entre 35% e 50% [297-299]. Cerca de 20% dos doentes apresentam toxicidade hepática e existe 3% de mortalidade associada ao tratamento [297]. Apesar da quantidade de dados publicados, não existe qualquer ECA a testar a eficácia da radioembolização com o ⁹⁰Y comparativamente com a quimioembolização ou o sorafenib respetivamente nos doentes no estadio intermédio ou avançado. São necessários mais ensaios clínicos para estabelecer um papel de eficácia competitivo nestas populações.

Outros tratamentos loco-regionais

O uso do tratamento de irradiação de feixe externo convencional no tratamento do CHC foi limitado pela baixa tolerância de irradiação do fígado cirrótico, que muitas vezes resultou em doença hepática induzida por irradiação, anteriormente conhecida como hepatite rádica [301]. Os benefícios da radioterapia conformacional tridimensional externa só foram testados em ensaios não controlados [302]. Não existe qualquer evidência científica para recomendar estas terapias como tratamentos primários do CHC, e é fomentada a investigação de abordagens modernas.

Tratamentos sistêmicos

- O sorafenib é o tratamento sistêmico padrão para o CHC. É indicado para os doentes com função hepática bem conservada (Child-Pugh A) e com neoplasias avançadas (BCLC C), ou neoplasias com progressão sob tratamentos loco-regionais **(evidência 1iA; recomendação 1A)**
- Não existem quaisquer biomarcadores moleculares ou clínicos para identificar os melhores respondedores ao sorafenib **(evidência 1A; recomendação 2A)**
- A quimioterapia sistêmica, o tamoxifeno, a imunoterapia, o anti-androgénico e a fitoterapia não estão recomendados na abordagem clínica dos doentes com CHC **(evidência 1-2A; recomendação 1A/B)**
- Não existe qualquer tratamento de segunda linha para os doentes com intolerância ou falha ao sorafenib. Neste contexto, são recomendados os melhores cuidados de suporte ou a inclusão de doentes nos estudos clínicos **(recomendação 2B)**
- Em circunstâncias específicas, a radioterapia pode ser usada para aliviar a dor nos doentes com metástases ósseas **(evidência 3A; recomendação 2C)**
- Os doentes no estadio D de BCLC devem receber suporte paliativo, incluindo a abordagem da dor, nutrição e apoio psicológico. Em geral, não devem ser considerados para participar em ensaios clínicos **(recomendação 2B)**

Patogénese molecular e alvos dos tratamentos

Os tratamentos direcionados mudaram o panorama da abordagem do cancro. Cerca de 20 tratamentos direcionados foram aprovados durante os últimos anos para os doentes com cancro da mama, colorretal, pulmão de não-pequenas células, renal e CHC, entre outras neoplasias [164,303]. Recentemente, um inibidor multi-alvos da tirosina cinase – o sorafenib – tem mostrado benefícios na sobrevida nos doentes com CHC avançado [168]. Este avanço representa uma mudança no tratamento desta doença complexa, e prova que os tratamentos moleculares podem ser eficazes para este tipo de cancro. É fundamental uma melhor compreensão da hepatocarcinogénese molecular para a identificação de novos alvos e de ciclos oncogénicos viciosos [304-306]. Não existe qualquer mecanismo molecular patognomónico ou via dominante única na hepatocarcinogénese, e isto explica por que um único agente direcionado não irá alcançar a resposta completa sustentada no CHC. Consequentemente, é concebível inibir os sinais em diferentes níveis de uma das principais vias, ou de inibir duas ou três vias diferentes ao mesmo tempo.

A hepatocarcinogénese é um complexo processo de várias etapas onde várias cascatas de sinalização são alteradas, levando a uma descrição biológica heterogênea da doença [304-306]. Embora não estivesse determinado qualquer ciclo oncogénico vicioso que defina a dependência de crescimento para qualquer subclasse do CHC, várias vias de sinalização foram implicadas na progressão e disseminação tumorais:

- (1) A *sinalização do fator de crescimento vascular (VEGF)* é o pilar da angiogénese no CHC, e foram identificadas amplificações de elevados níveis [175,307]. A sinalização do VEGFR é alvo do anticorpo monoclonal bevacizumab direcionado contra o VEGF ou inibindo a tirosina cinase intracelular por pequenas moléculas como o sorafenib, sunitinib, brivanib, linifanib, vatalinib, cediranib e outros. Outras vias angiogénicas ativadas são a sinalização da Ang2 e do FGF.
- (2) A *sinalização do fator de crescimento epidérmico (EGF)* é frequentemente sobre-expressa no CHC [308]. O EGFR pode alvo tanto do anticorpo monoclonal cetuximab ou como das pequenas moléculas que inibem a tirosina cinase intracelular como o erlotinib, gefitinib ou lapatinib.
- (3) A *sinalização da Ras MAPK* foi demonstrada ser ativada em metade dos estadios precoces e em quase todos os CHCs avançados [305,309]. A ativação desta via está dependente da sobre-expressão de ligandos e da hipermetilação de promotores de supressores tumorais que induzem a transcrição de genes da família AP-1 tais como *c-Fos* e *c-Jun*, os quais estão envolvidos na proliferação e diferenciação [310]. As mutações do *K-Ras* são raras no CHC (<5%). Não foi aprovado qualquer inibidor seletivo de Ras/ERK/MAPK, mas o sorafenib e o regorafenib demonstraram bloqueio de cascata parcial [311].
- (4) *Via PI3K/PTEN/Akt/mTOR*. Esta via controla a proliferação celular, o ciclo celular e a apoptose, e é ativada por diversos RTKs como o EGFR ou o IGF1R e pela inativação do supressor tumoral PTEN. É ativada em 40-50% dos CHCs [312,313]. Estão a ser testados diversos compostos que inibem o mTOR (rapamicina, temsirolimus e everolimus) nos estudos de fase II e III.
- (5) *Via HGF/c-MET*. A desregulação do recetor c-MET e do seu ligando HGF, essencial para a regeneração do hepatócito após lesão hepática, é comum no CHC [314]. No entanto, o seu papel no tratamento direcionado necessita de mais investigação.
- (6) *Sinalização do recetor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF1R)*. A expressão do IGF-1R e do IGF-II é aumentada no CHC, no entanto o IGF1R-II é subregulado num subgrupo de CHCs [315,316]. Vários inibidores do IGF-1R estão agora sob fase inicial investigação clínica no CHC.
- (7) A *via Wnt/ β -catenina* é crucial para a hepatocarcinogénese [304-306,317-319]. Aproximadamente um terço dos CHCs têm ativação da via de sinalização Wnt (particularmente nos CHCs associados ao VHC) como resultado de mutações ativadoras no fator de transcrição β -catenina [175,317,318], da sobre-expressão dos recetores Frizzled ou da inativação da caderina E ou dos membros do complexo de degradação (GSK3B, AXIN, *adenomatosis polyposis coli* [APC]) [319]. Estão sob investigação clínica inicial novas moléculas para bloquear a chamada via não tratável.

Têm de ser melhor definidas vias adicionais e o seu papel no tratamento direcionado tais como a via apoptótica extrínseca/intrínseca, sinalização Hedgehog, sinalização JAK/STAT, sinalização TGF- β , via Notch, via da ubiquitina-proteossoma, sinalização do fator nuclear κ B, controlo do ciclo celular e o papel do microambiente tumoral. Da mesma forma, o papel potencial dos recentemente descritos oncoMIRs relevantes para a hepatocarcinogénese como alvos moleculares devem ser confirmados por estudos clínicos [135,320].

Normas de Orientação Clínica

Tratamentos direcionados

O carcinoma hepatocelular é reconhecido como entre os tipos de tumor mais quimioresistentes, e até 2007 não foi recomendado qualquer fármaco sistêmico para os doentes com tumores avançados, uma situação inigualável em Oncologia. O sorafenib surgiu como a primeira terapêutica sistêmica eficaz no CHC após 30 anos de investigação, e é atualmente a terapêutica padrão para os doentes com tumores avançados [168]. Após este estudo, cerca de 56 agentes moleculares estão a ser testados em ensaios clínicos de fases II e III [321] (Tabela 4), podendo os resultados finais levar a atualizar as recomendações terapêuticas. Encontra-se abaixo um resumo dos dados baseados na evidência. O painel recomenda que o desenvolvimento farmacológico de novas moléculas no CHC deve basear-se na identificação de biomarcadores oncogénicos para orientar uma terapêutica mais estratificada e personalizada.

Sorafenib

O sorafenib – um inibidor oral multi-alvos da tirosina cinase – foi o primeiro e continua a ser o único fármaco que demonstrou os benefícios de sobrevida nos doentes com CHC avançado. Após um primeiro estudo de fase II que mostrava um sinal de eficácia [322], foi feita um grande ensaio duplo-cego controlado por placebo de fase III, o qual conduziu a resultados de sobrevida positivos [168]. Neste ensaio clínico, o benefício do sorafenib era aumentar a sobrevida global mediana dos 7,9 meses do grupo placebo para 10,7 meses no grupo com sorafenib (HR = 0,69; IC 95%, 0,55-0,87; $p = 0,00058$), o que representa uma diminuição de 31% no risco relativo de mortalidade. Adicionalmente, o sorafenib mostrou um benefício significativo no tempo até à progressão (TAP) avaliado por análise radiológica independente, com um TAP mediano de 5,5 meses para o sorafenib e 2,8 meses para o placebo. A magnitude do benefício na sobrevida foi semelhante ao demonstrado num ensaio clínico de fase III paralelo na população da Ásia-Pacífico, no qual a hepatite B foi a principal causa do CHC [323]. Neste último ensaio clínico, a sobrevida glo-

bal mediana foi de 6,5 meses no grupo do sorafenib vs. 4,2 meses no grupo placebo (HR = 0,68; IC 95%, 0,50-0,93; $p = 0,014$). O pior resultado dos doentes incluídos neste ensaio clínico, independentemente da atribuição do tratamento, em comparação com a investigação SHARP, é devido ao fato de que os doentes tinham doença mais avançada (ECOG 1-2 ou doença metastática). A partir destes ensaios clínicos, o sorafenib apareceu como bem tolerado; os efeitos adversos farmacológicos de terceiro grau mais comuns observados nestes estudos incluíram diarreia e reação cutânea mão-pé, os quais ocorreram respetivamente em 8-9% e 8-16% dos doentes. A descontinuação farmacológica devido a efeitos adversos foi de 15% no grupo com sorafenib e de 7% no grupo placebo. Os efeitos adversos farmacológicos foram considerados controláveis, e não foi descrita qualquer mortalidade associada à toxicidade. Como resultado, o sorafenib recebeu a autorização da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em outubro de 2007, e foi aprovado pela norte-americana Food and Drug Administration (FDA) em novembro de 2007.

O painel de especialistas recomenda usar sorafenib como terapêutica sistêmica padrão para o CHC. É indicado para os doentes com função hepática conservada (Child-Pugh A) e com neoplasias avançadas (BCLC C), ou neoplasias com progressão sob tratamentos loco-regionais (conceito de migração de tratamento) Não pode ser feita qualquer recomendação clara nos doentes de classe B de Child-Pugh, embora os estudos de coorte tenham relatado um perfil de segurança semelhante nos doentes desta classe com nenhuma descompensação [324,325]. É recomendado manter o sorafenib pelo menos até à progressão, e além deste ponto podem ser considerados estudos de segunda linha. O sorafenib está atualmente a ser testado no contexto adjuvante após ressecção ou ablação local completa para os estadios precoces, em combinação com a quimioembolização para os estadios intermédios [326], em combinação com o erlotinib ou a doxorrubicina sistêmica nos estadios avançados e como tratamento de primeira linha nos doentes de classe B de Child-Pugh. Os dados preliminares do estudo aleatorizado de fase II sugerem um potencial efeito aditivo em combinação com a doxorrubicina, embora tenha sido relatado um aumento significativo da cardiotoxicidade [327].

Tabela 4. Ensaios clínicos aleatorizados de fases II-III em curso que tinham como objetivo alterar o tratamento padrão na abordagem do CHC durante o período 2012/2013.

Indicação	Estudos aleatorizados
Adjuvante	1. Sorafenib vs. placebo
CHC intermédio	1. Quimioembolização ± sorafenib 2. Quimioembolização ± brivanib 3. Quimioembolização ± everolimus
CHC avançado	
Primeira linha	1. Sorafenib ± erlotinib 2. Sorafenib vs. brivanib 3. Sorafenib vs. sunitinib* 4. Sorafenib vs. linifanib** 5. Sorafenib ± itrio-90 6. Sorafenib ± doxorrubicina
Segunda linha	1. Brivanib vs. placebo** 2. Everolimus vs. placebo 3. Ramucirumab vs. placebo

*Interrompido em 2010 por futilidade/toxicidade.

**Ver adenda no final das NOCs.

Outras moléculas direcionadas sob desenvolvimento clínico

Inibidores da via proliferativa e de fatores de crescimento.

Inibidores do mTOR. A rapamicina (sirolimus) e os seus análogos (temsirolimus e everolimus) são agentes que bloqueiam a cascata de sinalização mTOR, e foram testados em ensaios pré-clínicos e em fases iniciais de investigação clínica [328]. O everolimus, um bloqueador do mTOR aprovado para o tratamento do cancro renal, está a ser testado em fase III para uma indicação de segunda linha.

Inibidores do EGFR. Foram testados cinco inibidores do EGFR: erlotinib, gefitinib, cetuximabe, lapatinib e vandetanib. O erlotinib mostrou atividade num estudo de fase II com populações mistas de CHC com sobrevida média aos 13 meses [329], e atualmente está a ser testado em combinação com o sorafenib em fase III. Os outros fármacos ou não mostraram sinais significativos de eficácia na fase II – tais como o gefitinib e o lapatinib [330] –, ou ainda estão em fases iniciais de investigação.

Agentes anti-angiogénicos. Sunitinib. O sunitinib é um inibidor oral multi-alvos da tirosina cinase que foi aprovado para o tratamento dos carcinomas de células renais, tumores do estroma gastrointestinal e tumores neuroendócrinos pancreáticos. Três

estudos publicados de fase II mostraram sinais potenciais de atividade, mas com efeitos adversos conflituosos e mortalidade associada ao tratamento devido à disfunção hepática grave em 5-10% dos doentes [331-333]. Um ensaio clínico aleatorizado multicêntrico aberto de fase III recente com sorafenib foi prematuramente descontinuado por questões de segurança e futilidade [334]. Atualmente, este fármaco não é recomendado para o tratamento do CHC.

Brivanib-alaninato. O brivanib – um inibidor oral de tirosina cinase do FGFR e do VEGFR – foi avaliado em dois estudos de fase II em doentes de primeira e segunda linha com tumor avançado. A sobrevida global mediana foi de 10 meses no grupo tratado de primeira linha, e de 9,8 meses no grupo tratado de segunda linha, com efeitos adversos viáveis [335]. O brivanib está a ser testado em três ensaios clínicos de fase III nos doentes com CHC: cegos em primeira linha ao sorafenib, em segunda linha ao placebo e em combinação com quimioembolização.

Bevacizumab. O bevacizumab – um anticorpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra o VEGF – surgiu como um importante agente terapêutico para várias neoplasias e foi aprovado para o tratamento do cancro colorrectal, cancro do pulmão de não-pequenas células e carcinoma da mama. O bevacizumab foi avaliado como agente único [336], ou em combinação com o erlotinib [337] ou quimioterapia [338]. Como agente autônomo, mostrou respostas objetivas de 10%, com tempo médio de progressão de 6,5 meses [336]. O tratamento de combinação de bevacizumab com os agentes-alvo do EGFR relatou uma sobrevida mediana de 15 meses para populações mistas de doentes com CHC [337]. As combinações de bevacizumab com a quimioterapia – tais como a gencitabina e a oxaliplatina ou os esquemas baseados na capecitabina – obtêm respostas objetivas de 10-20% com sobrevidas medianas de 9-10 meses [338]. Não estão a decorrer quaisquer ensaios de fase III com este agente.

O linifanib – um inibidor oral de tirosina cinase que tem como alvo o VEGF e o PDGF – e o ramucirumabe – um anticorpo monoclonal contra o VEGFR2 [339] – estão atualmente a ser testados em estudos de fase III, respetivamente nas indicações de primeira e segunda linhas. Estão em fase inicial de investigação outros novos agentes antiangiogénicos tais como o vatalanib, axitinib e cediranib. Outras moléculas – tais como os inibidores de c-MET, inibidores de MEK e os inibidores de TGF-beta e JAK2 – estão a ser testadas em fases iniciais de estudos clínicos [321].

Outros tratamentos sistémicos

Muitos dos tratamentos sistémicos que incluem quimioterapia, hormonoterapia e imunoterapia mostraram resultados inconclusivos ou negativos. Estes agentes não são atualmente recomendados para a abordagem do CHC.

Quimioterapia

O problema do uso da quimioterapia no CHC decorre da coexistência de duas doenças. A cirrose pode perturbar o metabolismo dos fármacos quimioterápicos e aumentar a sua toxicidade. Além disso, algumas das complicações associadas à quimioterapia – tais como as infeções sistémicas – são particularmente graves nos doentes imunocomprometidos – tais como os doentes cirróticos. Por outro lado, o CHC demonstrou ser quimioresistente às quimioterapias mais comuns, que em monoterapia demonstraram resposta antitumoral modesta [139,340-342]. A doxorubicina sistémica foi avaliada em mais de 1 000 doentes em ensaios clínicos com uma taxa de resposta objetiva de cerca de

10%. Num ensaio clínico com 446 doentes, o nolatrexed – um inibidor da timidilato sintetase – foi comparado com a doxorubicina sistémica com resultados negativos (sobrevida mediana respetivamente aos 5 meses vs. 7,5 meses) e taxas de resposta para o grupo da doxorubicina de 4%. Outros tratamentos sistémicos tais como a gencitabina, oxaliplatina, cisplatina e capecitabina usados como agentes únicos ou em combinações demonstraram respostas heterogêneas, variando entre 0% e 18% em ensaios não controlados [340].

A quimioterapia sistémica que usa combinações de dois ou mais agentes foi testada em ECAs recentes. Um grande ECA que comparou a quimioterapia de combinação (esquema cisplatina/interferão $\alpha 2b$ /doxorubicina/fluorouracil [PIAF]) vs. quimioterapia com doxorubicina mostrou taxas de resposta objetiva respetivamente de 20,9% e 10,5% [342]. A sobrevida mediana dos grupos com PIAF e com doxorubicina foi respetivamente de 8,67 meses e 6,83 meses, sem diferenças entre os grupos. O PIAF foi associado a uma taxa significativamente mais elevada de mielotoxicidade comparada com a doxorubicina. A mortalidade associada aos tratamentos foi de 9% no grupo do esquema PIAF como resultado da reativação do VHB e da insuficiência hepática. Um segundo ECA realizado na Ásia comparou a eficácia do esquema FOLFOX combinando o 5-fluorouracil, o ácido folínico e a oxaliplatina contra a doxorubicina isolada. Este estudo incluiu 371 doentes com CHC metastático ou não operável avançado de Child-Pugh A/B (BCLC B/C). Houve uma tendência não significativa a favorecer o grupo FOLFOX (sobrevida mediana aos 6,4 meses vs. 4,9 meses; $p = 0,07$), associada a um melhor tempo até progressão (2,9 meses vs. 1,7 meses) [343]. A quimioterapia para o CHC nos doentes não cirróticos é uma área ainda por explorar [344]. Assim, considerando a evidência disponível, a quimioterapia sistémica não é recomendada para o tratamento do CHC, nem como esquema de controlo para qualquer ensaio clínico devido aos efeitos tóxicos conhecidos. Os ensaios de fase III combinando quimioterapia e sorafenib estão em curso.

Hormonoterapia

Os compostos hormonais não mostraram benefícios de sobrevida no CHC. Uma metanálise de sete ECAs a comparar o tamoxifeno vs. abordagem conservadora, abrangendo 898 doentes, não mostrou efeitos antitumorais nem vantagens de sobrevida com o tamoxifeno [139]. Dois grandes ECAs foram publicados após avaliarem o tamoxifeno [345,346], com resultados negativos relativamente à sobrevida. Portanto, este tratamento não é recomendado no CHC avançado. O tratamento antiandrogénico não é recomendado [347].

Imunoterapia

O CHC é um típico cancro associado à inflamação. Um número de diferentes estudos têm demonstrado uma correlação entre as respostas imunes para os tumores e o resultado no doente [348]. Os ensaios clínicos de fase I-II da imunoterapia foram realizados em centros com as competências adequadas, mas os resultados não foram confirmados por investigadores independentes [349]. O conceito de imunoterapia requer mais investigações de estudos de fase II e III.

Outros tratamentos

Um grande ECA comparou seocalcitol – uma molécula antiproliferativa semelhante à vitamina D – vs. placebo em 746 doentes e não mostrou quaisquer diferenças na sobrevida global (9,6 meses com seocalcitol vs. 9,2 meses de placebo) [350]. Finalmente, tam-

Normas de Orientação Clínica

bém foram descritos resultados negativos com um inibidor da tubulina (T-67) num grande ECA multicêntrico [351].

Desenho de ensaios clínicos

- O painel aprova o desenho dos ensaios clínicos e a seleção dos objetivos para ensaios clínicos no CHC propostos nas NOCs anteriores do JNCI (Fig. 5) e cataloga os ensaios clínicos de topo que estão atualmente a ocorrer, os quais, em caso de demonstrarem superioridade clínica relevante vs. tratamento padrão, podem alterar as atuais NOCs (Tabela 4)
- Avaliação da resposta:
 - A avaliação da resposta no CHC deve basear-se na modificação dos critérios RECIST (mRECIST; Tabela 5)
(recomendação 2B)
O uso de alterações nos níveis séricos de biomarcadores para avaliação da resposta (ou seja, os níveis de AFP) está sob investigação
 - As TC ou RM dinâmicas são técnicas recomendadas para avaliar a resposta um mês após ressecção, tratamentos loco-regionais ou sistémicos
(recomendação 1A)
As estratégias de seguimento para a deteção de recidiva incluem uma técnica imagiológica a cada 3 meses durante o primeiro ano, e a cada 6 meses depois de completar pelo menos 2 anos. Depois, a ecografia regular é recomendada a cada 6 meses. A avaliação do tempo até à progressão é recomendada com TC ou RM a cada 6-8 semanas

O aumento do número de ensaios clínicos em curso no CHC criou a necessidade de um quadro comum para testar novos fármacos que sejam aceites por todas as especialidades médicas. Como consequência, as novas NOCs sobre o desenho de ensaios clínicos e objetivos no CHC foram publicadas por um painel multidisciplinar de especialistas [149]. Estas declarações irão evoluir à medida que exista uma nova evidência, incluindo informações mais precisas sobre a história natural do CHC, novos fármacos ou biomarcadores preditivos. O painel apoia o desenho de ensaios clínicos e a seleção de objetivos para ensaios clínicos no CHC, propostos nas NOCs anteriores do *Journal National Cancer Institute* [149]. Além disso, o painel quer enfatizar que a integridade da investigação é absolutamente vital para o avanço da medicina baseada na evidência. Se um estudo a propor uma mudança importante na prática clínica é aceite mas se as suas alterações são fraudulentas, como recentemente ocorreu no CHC com um estudo que exigiu retração [352], a ameaça à segurança do doente e da abordagem pode ser enorme.

As principais recomendações resumidas para o desenho de ensaio clínico são as seguintes:

- Objetivos.** A sobrevida e o tempo até recidiva foram propostos como objetivos primários para os estudos de fase III para avaliar respetivamente os tratamentos primários e adjuvantes. Os objetivos complexos tais como a sobrevida livre de doença (SLD) ou a sobrevida livre de progressão (SLP) são subótimos na investigação do CHC, e devem ser incluídos como objetivos secundários. Os estudos aleatorizados de fase II foram considerados essenciais antes da realização de ensaios clínicos de fase III no CHC. Estes estudos consideram classicamente a taxa de resposta como o padrão-ouro para a eficácia, mas o tempo até à progressão foi recomendado como o principal objetivo quando testados os trata-

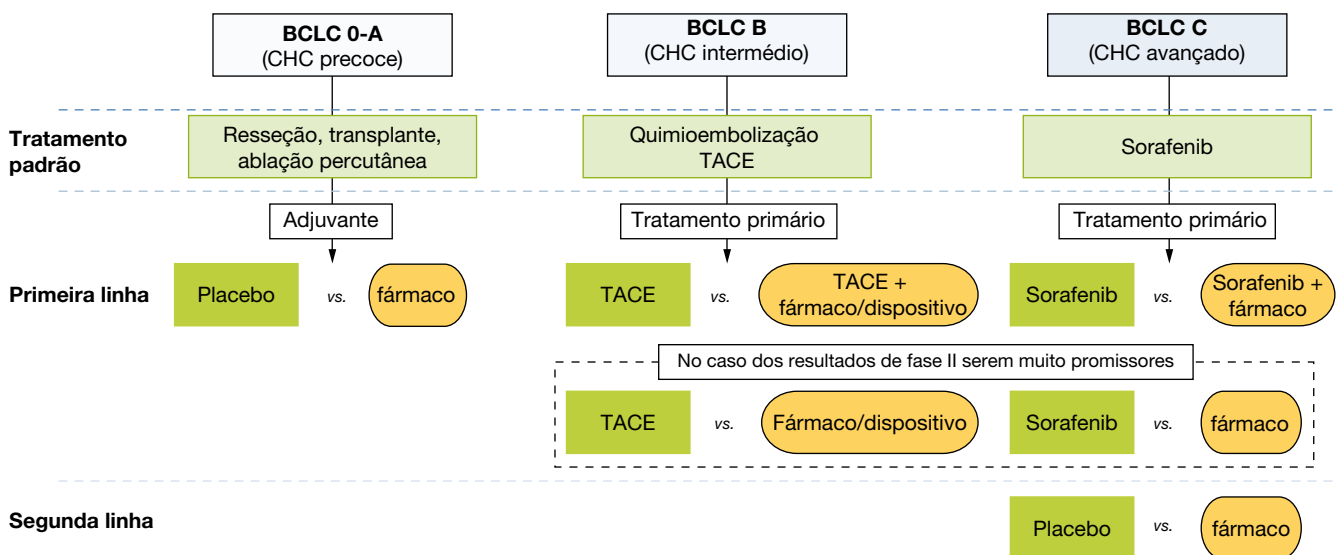


Fig. 5. Resumo das estratégias de desenho de ensaios clínicos e grupos de controlo. Adaptado de Llovet et al. [164].

Tabela 5. Avaliação da resposta comparando RECIST e mRECIST.*

Lesões-alvo		
Categoria de resposta	RECIST	mRECIST
RC	Desaparecimento de todas as lesões-alvo	Desaparecimento de qualquer marcação arterial intratumoral em todas as lesões-alvo
RP	Pelo menos uma diminuição de 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo, tomando como referência a soma basal dos diâmetros das lesões-alvo	Pelo menos uma diminuição de 30% no total dos diâmetros das lesões-alvo viáveis (marcação na fase arterial), tomando como referência a soma basal dos diâmetros das lesões-alvo
DE	Quaisquer casos que não se qualificam para RP ou DP	Quaisquer casos que não se qualificam para RP ou DP
DP	Pelo menos um aumento de 20% do total dos diâmetros das lesões-alvo, tomando como referência a menor soma dos diâmetros das lesões-alvo registradas desde o início do tratamento	Pelo menos um aumento de 20% do total dos diâmetros das lesões-alvo viáveis (marcação), tomando como referência a menor soma dos diâmetros das lesões-alvo viáveis (marcação) registradas desde o início do tratamento
Lesões não-alvo		
Categoria de resposta	RECIST	mRECIST
RC	Desaparecimento de todas as lesões não-alvo	Desaparecimento de qualquer marcação arterial intratumoral em todas as lesões não-alvo
RI/DE	Persistência de uma ou mais lesões não-alvo	Persistência de marcação arterial intratumoral em uma ou mais lesões não-alvo
DP	Aparecimento de uma ou mais novas lesões e/ou progressão inequívoca de lesões não-alvo existentes	Aparecimento de uma ou mais novas lesões e/ou progressão inequívoca de lesões não-alvo existentes
Recomendações mRECIST		
Derrame pleural e ascite	A confirmação citopatológica da natureza neoplásica de qualquer derrame que aparece ou agrava durante tratamento é necessário para declarar DP.	
Gânglios linfáticos porta-hepáticos	Os gânglios linfáticos detetados na porta-hepática podem ser considerados malignos, se o eixo curto do gânglio linfático é de pelo menos 2 cm.	
Trombose da veia porta	A trombose maligna da veia porta deve ser considerada como uma lesão não-mensurável e, portanto, incluída no grupo de lesão não-alvo.	
Nova lesão	Uma nova lesão pode ser classificada como CHC se o seu diâmetro maior for de pelo menos 1 cm e o padrão de desenvolvimento for típico para o CHC. Uma lesão com padrão radiológico atípico pode ser diagnosticada como CHC por evidência de crescimento no intervalo entre observações superior a 1 cm.	

DE – doença estável; DP – doença progressiva; mRECIST – Critérios Modificados de Avaliação da Resposta nos Tumores Sólidos; RC – resposta completa; RECIST – Critérios de Avaliação da Resposta nos Tumores Sólidos; RI – resposta incompleta; RP – resposta parcial.

*Adaptado de Llovet et al. [149] e Lencioni e Llovet [100].

mentos direcionados [149]. O painel considera que são necessários mais dados para estabelecer a taxa de resposta de acordo com o mRECIST como substituto de sobrevida. A avaliação da qualidade de vida na investigação do CHC sofre com a falta de um questionário escrito fiável, padronizado e devidamente validado e, por conseguinte, é atualmente recomendada como informação suplementar.

- (2) O desenho de ensaio clínico está resumido na Fig. 5. A seleção de doentes deve basear-se no estadiamento de BCLC e na classe A de Child-Pugh, com o fim de minimizar o risco competitivo de morte associada a insuficiência hepática. O grupo de controlo para os ensaios clínicos deve ser o tratamento padrão, isto é, quimioembolização para os CHCs intermédios e sorafenib para os casos avançados. Portanto, para a avaliação dos tratamentos sistêmicos de primeira linha para o CHC avançado, é recomendado um desenho de estudo que combine um novo agente com o sorafenib vs. sorafenib isolado. A comparação de agentes únicos diretamente com o tratamento padrão pode comprometer o recrutamento de doentes por razões éticas, a menos que o agente novo mostre eficácia muito promissora nos estudos iniciais de fase II. Para tratamentos de segunda linha, o novo agente deve ser aleatorizado contra placebo/melhor tratamento de apoio, e os critérios de seleção devem incluir do-

entes com contraindicações ou falhas sob sorafenib. Os estudos aleatorizados que testam tratamentos direcionados devem idealmente incluir análise de biomarcadores (amostras séricas e/ou de tecido) para possibilitar a identificação de marcadores moleculares de resposta e por razões farmacocinéticas, como descrito noutros cânceros.

- (3) *Avaliação da resposta tumoral.* O principal objetivo na investigação sobre o cancro é a sobrevida global. No entanto, a resposta tumoral e o tempo até à progressão foram considerados cruciais para a avaliação substituta da eficácia. Na Oncologia, a resposta tumoral foi inicialmente medida de acordo com os critérios da Organização Mundial de saúde (OMS) [353], e depois de acordo com as NOCs dos Critérios de Avaliação da Resposta nos Tumores Sólidos (RECIST) [354,355]. Estes critérios foram projetados principalmente para a avaliação de agentes citotóxicos. Estes não abordam medidas de atividade antitumoral além da diminuição do volume tumoral. Tal como reconhecido na publicação original RECIST, as avaliações baseadas unicamente nas mudanças de dimensão do tumor podem ser enganadoras quando aplicadas a outras abordagens antineoplásicas, como os tratamentos direcionados ou outras intervenções terapêuticas [354]. As NOCs da EASL e da AASLD adotaram uma versão modificada de um critério da OMS, no qual a avaliação da

Normas de Orientação Clínica

resposta ao tratamento tinha em consideração a indução de áreas necróticas intratumorais ao estimar a diminuição da carga tumoral, e não apenas uma redução na dimensão tumoral global [1,56].

Os resultados de vários estudos clínicos anteriores sobre o CHC têm demonstrado que os critérios RECIST não refletem o grau da necrose tumoral induzida por tratamentos de intervenção ou novos fármacos direcionados [168,356]. A formação tumoral viável precisa ser avaliada por TC ou RM, e o tumor viável deve ser definido como a absorção do agente de contraste na fase arterial de estudos imagiológicos dinâmicos. Consequentemente, foi primeiramente proposta uma modificação dos critérios RECIST por um painel de especialistas [149], e depois foram alargados [100]. Esta proposta é baseada no fato do diâmetro das lesões-alvo com tumor viável dever guiar todas as medições. Além disso, as modificações específicas dos critérios originais sobre a avaliação da invasão vascular, gânglios linfáticos, ascite, derrame pleural e novas lesões encontram-se resumidas na Tabela 5. Registaram-se taxas de resposta objetiva usando o mRECIST de 57% nos doentes tratados com quimioembolização [357], ⁹⁰Y [358], ~20% com sorafenib [359,360] e 15-25% usando brivanib [335]. O painel de especialistas recomenda a avaliação da resposta tumoral de acordo com os critérios mRECIST e testar se estes critérios têm um melhor desempenho do que o RECIST convencional, e correlacionar com estudos histológicos e predição de resultados (Tabela 6).

Tabela 6. Necessidades não satisfeitas na investigação do CHC.

1. Desenvolvimento clínico de fármacos
Atingir vias com alguns candidatos previstos como as vias Wnt/ β -catenina, Hedgehog/Gli, Notch e ERK
Melhorar modelos para testes pré-clínicos de novos fármacos
2. Identificação e validação de biomarcadores
Biomarcadores prognósticos: validação independente de prognóstico em todas as fases da doença pelo nível sérico (AFP, Ang2, VEGF) e pelo tecido (assinaturas do gene <i>EpCAM</i> , proliferação do G3, assinatura de sobrevida fraca; miR26)
Biomarcadores preditivos: resposta a tratamentos direcionados sistêmicos específicos
Substitutos de invasão microvascular
3. Ensaios clínicos bem desenhados e com poder para:
• Tratamento adjuvante após tratamentos curativos
• Tratamentos para evitar o abandono das listas de espera e estratégias <i>downstaging</i>
• Combinações de tratamentos sistêmicos e locais
• Combinações de tratamentos direcionados sistêmicos
• Tratamentos de segunda linha
• Radioembolização
4. Inclusão sistemática de análises de custo-benefício nos ensaios clínicos
5. Investigação de ferramentas para avaliar a qualidade de vida nos ensaios clínicos

Considerações finais

- O painel considera que a recolha de amostras teciduais e séricas nos estudos de investigação é altamente desejável e recomendável. Tais bancos biológicos devem permitir a realização de dois objetivos clínicos:
 - Melhoria do sistema de estadiamento e prognóstico BCLC.** Os dados moleculares como as assinaturas genéticas (sobrevida fraca, *EpCAM*) ou os biomarcadores (AFP, VEGF, Ang2 e miR26) demonstraram ter significado prognóstico independente e são suscetíveis de serem incorporados nos sistemas de estadiamento após validação externa independente
 - Rumo à medicina personalizada/estratificada.** Os tratamentos moleculares que bloqueiam a angiogénese (VEGF, PDGF, Ang2, FGF) ou as cascatas de proliferação alteradas no CHC (EGFR, Ras, Akt, mTOR, IGF-1R, MET) são testados nos ensaios clínicos mais avançados. A descoberta de biomarcadores pode ser determinante para o desenvolvimento de ensaios clínicos e para a identificação dos respondedores ao tratamento e, portanto, constitui um objetivo principal a curto prazo
- O painel registou e classificou aqui as principais necessidades não atendidas no campo de investigação do CHC numa forma categorizada (ver Tabela 6). É altamente recomendável que os médicos, investigadores, instituições políticas de saúde, indústria farmacêutica e profissionais de saúde dediquem recursos futuros priorizando:
 - A avaliação de tratamentos adjuvantes após ressecção/ablação local
 - A exploração de estratégias *downstaging* para ajudar os doentes com CHCs, além dos critérios convencionais de Milão
 - A avaliação dos benefícios da combinação dos tratamentos moleculares com ablação local e tratamentos loco-regionais
 - Construir a base para o tratamento dos tumores avançados e para os tratamentos de segunda linha
 - Incluindo abordagens de custo-benefício nos estudos com a análise económica em saúde, tal como a relação de custo-efetividade incremental para facilitar a tomada de decisões clínicas
 - Fornecimento de instrumentos de avaliação da qualidade de vida adequados. O painel considera a qualidade de vida como um objetivo relevante para os estudos de investigação e, portanto, é necessária a melhoria dos instrumentos para tal avaliação nos doentes com CHC
- Traduzindo eficácia para eficiência: Apesar da vigilância eficaz e das estratégias de tratamento estarem disponíveis no CHC, as percentagens de doentes que recebem estas intervenções são subótimas [47]. Devem ser aplicadas medidas para aumentar o acesso à vigilância, diagnóstico precoce e tratamento eficaz para aumentar a eficiência

Adenda

Durante o processo de edição das NOCs, foram publicadas informações adicionais em dois ECAs de fase III mencionados na Tabela 4.

1. O estudo que compara o brivanib vs. placebo nos doentes com CHC avançado com falha ou intolerância ao sorafenib demonstrou não atingir o objetivo primário de sobrevida. <http://www.businesswire.com/portal/site/home/email/alert> (janeiro 2012).
2. O estudo que compara linifanib vs sorafenib em primeira linha foi interrompido pela DSMC aquando da análise interina. Encerramento precoce do estudo LiGHT (*Linifanib Study M10-963*) da Abbott.

Declarações

Estas NOCs refletem o atual estado da arte no momento da publicação, na abordagem eficaz e adequada, bem como as opiniões de consenso clínico quando o conhecimento é inexistente. As mudanças inevitáveis no estado da tecnologia e informação científicas determinam que serão necessárias revisões e atualizações periódicas. Estas NOCs não se aplicam a todos os doentes, e devem ser adaptadas a cada doente individual. O uso adequado, as modificações de adaptação ou as decisões de ignorar estas ou outras NOCs, no todo ou em parte, são inteiramente da responsabilidade do clínico que utiliza as NOCs. O conteúdo desta publicação não reflete necessariamente as opiniões ou protocolos do Departamento de Saúde e Serviços Humanos, nem faz menção de nomes ou produtos comerciais ou organizações, nem implica o apoio por qualquer Governo europeu ou dos EUA.

Conflitos de interesse

Josep M. Llovet recebeu apoios à investigação e/ou honorários como consultor e/ou conferencista e/ou participou em ensaios clínicos para a Bayer Pharmaceutical, BMS, Biocompatibles, Novartis, Abbot, Imclone e Jennerex.

Michel Ducreux recebeu apoios à investigação e/ou honorários como conferencista e/ou participou em ensaios clínicos para a Bayer e Abbot.

Mauro Bernardi não tem nada a declarar.

Thierry de Baère recebeu honorários como conferencista para a Terumo, Biocompatibles e Bayer.

Arian Di Bisceglie recebeu apoios à investigação e/ou honorários como conferencista e/ou consultor e membro do Conselho Consultivo e/ou participou em ensaios clínicos para a Roche, Gilead, Idenix, Vertex, BMS, Abbot, MSD, Anadys, Bayer, Globe Immune, Pharmasset e Salix.

Jean-François Dufour recebeu apoios à investigação, e/ou honorários como conferencista e/ou consultor e/ou participou em ensaios clínicos para a Novartis, Bayer, BMS, Merck e Roche.

Peter Galle recebeu apoios à investigação, e/ou honorários como conferencista e/ou consultor e/ou participou em ensaios clínicos para a Bayer, BMS, Pfizer e Lilly.

Tim Greten recebeu honorários como conferencista e/ou consultor pela Bayer Health Care.

Riccardo Lencioni recebeu apoios à investigação pela Bayer. Vincenzo Mazzafero recebeu apoios à pesquisa e/ou honorários como conferencista e/ou consultor e/ou participou em ensaios clínicos para a AIRC (Associação Italiana para a Investigação do Cancro), Comunidade Europeia (programa FP7), Bayer Health Care, Bayer SPA, MDS Nordion, Astellas e BMS Bayer Schering Pharma AG.

Eric Raymond recebeu apoios à investigação e honorários como conferencista e consultor e participou em ensaios clínicos para a Pfizer, Novartis, Bayer e MSD.

Tania Roskams não tem nada a declarar.

Jordi Bruix recebeu apoios à investigação e honorários como conferencista e consultor e participou em ensaios clínicos para a Bayer, Biocompatibles, BMS, GSK, Kowa, Novartis, Sumitomo e Arqule.

Massimo Colombo recebeu apoios à investigação e honorários como conferencista e consultor e participou em ensaios clínicos para a MSD, Roche, Gilead Science, Vertex, Tibotec e Bayer.

Andrew Zhu recebeu apoios e honorários como consultor e participou em ensaios clínicos para a Bayer, Pfizer e Sanofi-Aventis.

Agradecimentos

Os colaboradores agradecem à sede da EASL e à sede editorial do *Journal of Hepatology* pela assistência editorial.

Referências

- [1] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
- [2] National Cancer Institute. PDQ® levels of evidence for adult and pediatric cancer treatment studies. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 26/August/2010. <<http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levelsevidence-adult-treatment/healthprofessional/>>; 2011 [accessed 01.03.11].
- [3] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- [4] IARC. <<http://www-dep.iarc.fr/>>; 2011 [accessed 01.11.11].
- [5] El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.
- [6] Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008;148:820-826.
- [7] Bosetti C, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-145.
- [8] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [9] Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 1348-1355.
- [10] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
- [11] Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938-945.
- [12] Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
- [13] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:923-928.
- [14] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954-1961.
- [15] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885-894.
- [16] Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S303-S309.
- [17] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
- [18] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.

- [19] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265–272.
- [20] Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer–In HBV (the REVEAL–HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678–686.
- [21] Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142–1154.
- [22] Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427–428.
- [23] Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228–234.
- [24] Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006;60: 233–238.
- [25] Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:220–224.
- [26] El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462–2467.
- [27] Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218–224.
- [28] Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1686–1695.
- [29] Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200–207.
- [30] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66–71.
- [31] Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114–1125.
- [32] Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, Chung RT, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008;299:53–60.
- [33] Clifford RJ, Zhang J, Meerzaman DM, Lyu MS, Hu Y, Cultraro CM, et al. Genetic variations at loci involved in the immune response are risk factors for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:2034–2043.
- [34] World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record of the World Health Organization 2009;84:405–420.
- [35] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- [36] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
- [37] Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422–1427.
- [38] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
- [39] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
- [40] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280–288.
- [41] Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051–1055.
- [42] Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870–1875.
- [43] Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al. HALT-C Trial Group. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840–849.
- [44] Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, Shiffman ML, Seeff LB, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011;53:1100–1108.
- [45] Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, et al. EPIC3 Study Group. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1990–1999.
- [46] Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14: 117–128.
- [47] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118–1127.
- [48] Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146:473–481.
- [49] Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child–Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;101:422–434.
- [50] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35–S50.
- [51] Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174–181.
- [52] Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005–1014.
- [53] Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112–1118.
- [54] Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, Linares A, Pérez R, Sotorriós NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520–527.
- [55] Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Poggio PD, Benvegnù L. For the Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) group. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448–2457.
- [56] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
- [57] Di Bisceglie AM. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S104–S107.
- [58] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–352.
- [59] Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848–1856.
- [60] Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:325–335.
- [61] Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5–S16.
- [62] Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:428–433.
- [63] Craxi A, Cammà C. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:329–346.
- [64] Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579–587.
- [65] Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067–1077.
- [66] Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445–1451.

- [67] Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076–1084.
- [68] Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99–104.
- [69] Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30: 37–47.
- [70] Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;3:544–550.
- [71] Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:848–857.
- [72] Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37:1114–1121.
- [73] Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797–1801.
- [74] Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204–209.
- [75] McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842–846.
- [76] Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434–441.
- [77] Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H, et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:1451–1461.
- [78] Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med* 2010;61:317–328.
- [79] Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009;69: 7385–7392.
- [80] Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570–575.
- [81] Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65–71.
- [82] Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;91:561–569.
- [83] Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Sherman M, Venook AP, Reddy KR, et al. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2196–2205.
- [84] Wang M, Long RE, Comunale MA, Junaidi O, Marrero J, Di Bisceglie AM, et al. Novel fucosylated biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1914–1921.
- [85] Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6: 108–110.
- [86] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
- [87] Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132–137.
- [88] Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289–298.
- [89] Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259–266.
- [90] Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37–51.
- [91] Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987–1997.
- [92] Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102: 78–82.
- [93] Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1–206.
- [94] Trevisani F, Cantarini MC, Morselli Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis. Effects on cancer staging and patients survival. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1470–1476.
- [95] Nouse K, Tanaka H, Uematsu S, Shiraga K, Okamoto R, Onishi H, et al. Cost-effectiveness of the surveillance program of hepatocellular carcinoma depends on the medical circumstances. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:437–444.
- [96] Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvenuto L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patients survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734–744.
- [97] Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291–297.
- [98] Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1418–1424.
- [99] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917.
- [100] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52–60.
- [101] Roskams T. Anatomic pathology impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis* 2011;15:245–259.
- [102] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20–S37.
- [103] Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34.
- [104] Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
- [105] Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17–25.
- [106] Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216–1222.
- [107] Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroppolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208–214.
- [108] Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33:437–447.
- [109] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
- [110] Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638–644.
- [111] Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:161–167.

- [112] Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of CT and MRI for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2011. doi:10.1002/hep.24746. [Epub ahead of print].
- [113] Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791–798.
- [114] Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162–170.
- [115] International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658–664.
- [116] Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592–1596.
- [117] Colombat M, Paradis V, Bièche I, Dargère D, Laurendeau I, Belghiti J, et al. Quantitative RT-PCR in cirrhotic nodules reveals gene expression changes associated with liver carcinogenesis. *J Pathol* 2003;201:260–267.
- [118] Llovet JM, Chen Y, Wurmback E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131:1758–1767.
- [119] Wurmback E, Chen YB, Khitrov G, Zhang W, Roayaie S, Schwartz M, et al. Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;45:938–947.
- [120] Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:725–734.
- [121] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89–97.
- [122] Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50:746–754.
- [123] Tremosini S, Forner A, Boix L, Rimola J, Rodríguez de Lope C, Reig M, et al. Biopsy diagnosis of hepatocellular carcinoma <2 cm: prospective validation of glypican 3, heat-shock protein 70 and glutamine synthetase staining in fine needle biopsy samples. *ILCA book of abstracts*; 2011.
- [124] Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138–151.
- [125] Kim H, Choi GH, Na DC, Ahn EY, Kim GI, Lee JE, et al. Human hepatocellular carcinomas with “Stemness”-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis. *Hepatology* 2011;54:1707–1717.
- [126] Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513–523.
- [127] Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034–1042.
- [128] D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [129] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918–928.
- [130] The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751–755.
- [131] Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62–67.
- [132] Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors’ status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 2000;32:233–238.
- [133] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–1283.
- [134] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1446–1452.
- [135] Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1437–1447.
- [136] Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, Tovar V, Sia D, Alsinet C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1501–1512.
- [137] Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:1995–2004.
- [138] Llovet JM, Peña C, Shan M, Lathia C, Bruix J. Biomarkers predicting outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) randomized in the phase III SHARP trial. Presidential plenary session, AASLD 59th annual meeting, San Francisco. *Hepatology* 2008;48:372A.
- [139] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
- [140] Vibert E, Azuolay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:127–137.
- [141] Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;8:1107–1115.
- [142] N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475–1483.
- [143] Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic–pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009;49:1185–1193.
- [144] Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009;14:717–725.
- [145] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- [146] Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572–1577.
- [147] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire*. *J Hepatol* 1999;31:133–141.
- [148] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
- [149] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711.
- [150] Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760–1769.
- [151] Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology* 2008;75:S83–S90.
- [152] Marrero J, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707–716.
- [153] Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanús G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723–731.
- [154] Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D’Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:597–604.

- [155] Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatol Res* 2007;37:S83–S87.
- [156] Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241–1246.
- [157] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850–855.
- [158] Roayaie S, Llovet JM, Obeidat K, Labow D, Sposito C, Pellegrinelli A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma <2 cm in diameter. *Hepatology*, in press.
- [159] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82–89.
- [160] Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224–1229.
- [161] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–1440.
- [162] Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352–1360.
- [163] Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1535–1547.
- [164] Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312–1327.
- [165] Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461–469.
- [166] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474–481.
- [167] Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Rodríguez de Lope C, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DC beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*, in press.
- [168] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- [169] Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212–220.
- [170] Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010;28:2889–2895.
- [171] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
- [172] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133–144.
- [173] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809–819.
- [174] Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42–52.
- [175] Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:6779–6788.
- [176] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
- [177] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44–S57.
- [178] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46.
- [179] Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühaufr NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92:198–202.
- [180] Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002;236:602–611.
- [181] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44: 1543–1554.
- [182] Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–1916.
- [183] Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46–S52.
- [184] Arai S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology* 2010;78:125–130.
- [185] Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245:36–43.
- [186] Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993;9: 298–304.
- [187] Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018–1022.
- [188] Simpson KJ, Finlayson ND. Clinical evaluation of liver disease Baillieres. *Clin Gastroenterol* 1995;9:639–659.
- [189] Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegnù L, Vivarelli M, Ercolani G, et al. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol* 2009;16:413–422.
- [190] Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208–217.
- [191] Abulkhair A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a metaanalysis. *Ann Surg* 2008;247:49–57.
- [192] Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: an updated meta-analysis. *Arch Surg* 2010;145:1109–1118.
- [193] Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl* 2004;10:S34–S38.
- [194] Ikai I, Arai S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796–802.
- [195] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527–1536.
- [196] Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114–117.
- [197] Finkelstein SD, Marsh W, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bonham A, et al. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:871–879.
- [198] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200–207.
- [199] Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17:287–292.
- [200] Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010;52:889–894.
- [201] Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, Bacon BR, Schoenfeld PS. Meta-analysis: re-treatment of genotype 1 hepatitis C nonresponders and relapsers after

- failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:969–983.
- [202] Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of preoperative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:206–211.
- [203] Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797–801.
- [204] Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;38:1237–1241.
- [205] Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802–807.
- [206] Muto Y, Moriaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561–1567.
- [207] Okita K, Matsui O, Kumada H, Tanaka K, Kaneko S, Moriaki H, et al. Peritineon Study Group. Peritineon reduces recurrence of hepatocellular carcinoma: results of a phase II/III randomized placebo-controlled trial. *Book of Abstracts, ILCA 2010*:11A.
- [208] Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011;54:532–540.
- [209] Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD001199.
- [210] Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221–228.
- [211] Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Shaw Jr BW, Starzl TE, Shade RR, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1985;5:325–328.
- [212] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
- [213] Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311–322.
- [214] Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg* 1993;218:145–151.
- [215] Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080–1086.
- [216] ELTR – European Liver Transplant Registry. <www.eltr.org/>; 2011 [accessed 03.11].
- [217] OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network. <http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/>; 2011 [accessed 02.11].
- [218] Freeman Jr RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8:851–858.
- [219] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–e22.
- [220] Yao FY, Ferrelli L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–1403.
- [221] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [222] Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262–278.
- [223] Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294–1300.
- [224] Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900–909.
- [225] Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130–1137.
- [226] Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997;226:688–701.
- [227] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11:767–775.
- [228] Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006;12:665–673.
- [229] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123–128.
- [230] Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology* 2010;51:165–173.
- [231] Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, Argo CK, Al-Osaimi AM, Schmitt TM, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after transplant. *Transpl Int* 2011;24:991–998.
- [232] Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587–2596.
- [233] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
- [234] Raj A, McCall J, Gane E. Validation of the “Metroticket” predictor in a cohort of patients transplanted for predominantly HBV-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011;55:1063–1068.
- [235] Germani G, Gurusamy K, Garsovich M, Toso C, Fede G, Hemming A, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? *Liver Transpl* 2011;17:S58–S66.
- [236] Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. *J Hepatol* 2008;49:581–588.
- [237] Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern 3rd TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819–827.
- [238] Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547–2557.
- [239] Neuberger J. Liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2010;16:249–251.
- [240] Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int* 2010;23:712–722.
- [241] Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002;346:1074–1082.
- [242] Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545–1559.
- [243] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519–524.
- [244] Siegler M, Simmerling MC, Siegler JH, Cronin 2nd DC. Recipient deaths during donor surgery: a new ethical problem in living donor liver transplantation (LDLT). *Liver Transpl* 2006;12:358–360.
- [245] Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. A2ALL Study Group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:468–476.
- [246] Browns Jr RS. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1802–1813.

- [247] Cronin 2nd DC, Millis JM. Living donor liver transplantation: the ethics and the practice. *Hepatology* 2008;47:11–13.
- [248] Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073–1079.
- [249] Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2007;94:78–86.
- [250] Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown Jr RS, et al. A2ALL Study Group. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1601–1608.
- [251] Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S277–S282.
- [252] Majno P, Mazzaferro V. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding conventional criteria: questions, answers and demands for a common language. *Liver Transpl* 2006;12:896–898.
- [253] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762–773.
- [254] Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;15:925–929.
- [255] Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, et al. Percutaneous ethanol ablation of early-stage hepatocellular carcinoma by using a multi-pronged needle with single treatment session and high-dose ethanol injection. *Radiology* 2009;253:552–561.
- [256] Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995;76:1737–1746.
- [257] Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101–108.
- [258] Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32:269–278.
- [259] Huo TI, Huang YH, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD, et al. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:770–778.
- [260] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151–1156.
- [261] Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–130.
- [262] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
- [263] Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235–240.
- [264] Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727–735.
- [265] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453–459.
- [266] Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:380–388.
- [267] Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Metaanalysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009;9:31.
- [268] Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3057–3062.
- [269] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961–996.
- [270] Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127:S159–S166.
- [271] Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma: alive or dead. *J Hepatol* 2005;43:377–380.
- [272] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321–328.
- [273] Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903–912.
- [274] Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005;234:954–960.
- [275] Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97:1253–1262.
- [276] Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124–1129.
- [277] Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006;43:1101–1108.
- [278] Yu NC, Lu DS, Raman SS, Dupuy DE, Simon CJ, Lassman C, et al. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters – pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006;239:269–275.
- [279] Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331–337.
- [280] Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, Arienti V, Antico E, Caspani B, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2615–2621.
- [281] Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, Bolacchi F, Angelico M, Almerighi C, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:587–594.
- [282] Guo Y, Zhang Y, Klein R, Nijm GM, Sahakian AV, Omary RA, et al. Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010;70:1555–1563.
- [283] Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011;253:981–987.
- [284] Wang S, Keltner L, Winship J, Lee W. A phase 1/2 safety and efficacy study of intratumoral light-activated drug therapy using talaporfin sodium in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27A.
- [285] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179–S188.
- [286] Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee and the International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:S377–S390.
- [287] Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453–456.
- [288] Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181–184.
- [289] Group d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256–1261.
- [290] Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578–1583.
- [291] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Lubinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:129–134.

- [292] Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–1171.
- [293] Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–1739.
- [294] Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD004787. doi:10.1002/14651858.CD004787.pub.
- [295] Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33: 41–52.
- [296] Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intraarterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156–1161.
- [297] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.
- [298] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71–81.
- [299] Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741–1749.
- [300] Sangro B, Bilbao JL, Iñarrairaegui M, Rodriguez M, Garrastachu P, Martinez-Cuesta A. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis* 2009;27:164–169.
- [301] Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, et al. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol* 2002;63:41–45.
- [302] Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:8739–8747.
- [303] Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:230–243.
- [304] Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674–687.
- [305] Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55–76.
- [306] Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005;25:212–225.
- [307] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:864–880.
- [308] Ito Y, Takeda T, Sakon M, Tsujimoto M, Higashiyama S, Noda K, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001;84:1377–1383.
- [309] Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee JS, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology* 2006;130:1117–1128.
- [310] Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000;19:5548–5557.
- [311] Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129–3140.
- [312] Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135:1972–1983.
- [313] Sahin F, Kannangai R, Adegbola O, Wang J, Su G, Torbenson M. MTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms. *Clin Cancer Res* 2004;10:8421–8425.
- [314] Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, Gomez-Quiroz LE, Conner EA, Factor VM, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67:9844–9851.
- [315] Breuhahn K, Longrich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006;25:3787–3800.
- [316] Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Sole M, et al. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and preclinical efficacy of IGF-1R blockage. *J Hepatol* 2010;52:550–559.
- [317] De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8847–8851.
- [318] Zucman-Rossi J, Benhamouche S, Godard C, Boyault S, Grimmer G, Balabaud C, et al. Differential effects of inactivated Axin1 and activated beta-catenin mutations in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2007;26:774–780.
- [319] Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, Godard C, Hamard G, Kahn A, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17216–17221.
- [320] Toffanin S, Hoshida Y, Lachenmayer A, Villanueva A, Cabellos L, Minguez B, et al. MicroRNA-based classification of hepatocellular carcinoma and oncogenic role of miR-517a. *Gastroenterology* 2011;140:1618–1628.
- [321] Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1410–1426.
- [322] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figuer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293–4300.
- [323] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25–34.
- [324] Kim JE, Ryou BY, Ryu MH, Chang HM, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child–Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285–1290.
- [325] Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child–Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1193–1201.
- [326] Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010;15:1198–1220.
- [327] Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2154–2160.
- [328] Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Hurtova M, Laurent A, et al. Pilot study of sirolimus in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:513.
- [329] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657–6663.
- [330] Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, Sadee W, Heerema N, Wei L, et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:5895–5901.
- [331] Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10:794–800.
- [332] Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3027–3035.
- [333] Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, et al. Continuous sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist* 2010;15:285–292.
- [334] Cheng A, Kang Y, Lin D, Park J, Kudo M, Qin S, et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2011;29. Abstract 4000.
- [335] Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1973–1983.

- [336] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992–2998.
- [337] Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843–850.
- [338] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898–1903.
- [339] Sprattlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010;28:780–787.
- [340] Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? *Ann Oncol* 2006;10:308–314.
- [341] Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007;25:3069–3075.
- [342] Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532–1538.
- [343] Qin S, Bai Y, Ye S, Fan J, Lim H, Cho JY, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010;28:4008A.
- [344] Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, Guillygomac'h A, Boudjema K, Boucher E. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2009;15:713–716.
- [345] Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4338–4346.
- [346] Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, et al. Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;36:1221–1226.
- [347] Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998;16:411–417.
- [348] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006;45:868–878.
- [349] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of HCC. *Rev Recent Clin Trials* 2008;3:31–39.
- [350] Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol: an international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatol* 2003;42:17A.
- [351] Posey J, Johnson P, Mok T, Hirmand M, Dahlberg S, Kwei L, et al. Results of a phase 2/3 open-label, randomized trial of T138067 versus doxorubicin in chemotherapy-naïve, unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:316.
- [352] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1669–1677.
- [353] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–214.
- [354] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
- [355] Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, et al. RECIST Working Party. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248–260.
- [356] Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hesseimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009;115:616–623.
- [357] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011;55:1309–1316.
- [358] Lambert B, Sturm E, Mertens J, Oltenfreiter R, Smeets P, Troisi R, et al. Intra-arterial treatment with (90)Y microspheres for hepatocellular carcinoma: 4 years experience at the Ghent University Hospital. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2117–2124.
- [359] Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055–2063.
- [360] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011. doi:10.1002/cncr.26255.