



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA LUÍSA ALVES VAZ

***Abordagem loco-regional na terapêutica do carcinoma
hepatocelular***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTOR RUI MIGUEL MARTINS

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO

FEVEREIRO/2021

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Abordagem loco-regional na terapêutica do carcinoma hepatocelular

ANA LUÍSA ALVES VAZ¹

DOUTOR RUI MIGUEL MARTINS²

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

³ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo III

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Email:

analuisavaz@hotmail.com

Coimbra, fevereiro de 2021

Índice

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
METODOLOGIA	6
O CARCINOMA HEPATOCELULAR	7
CARCINOGENESE DO CHC	11
OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DO CHC	12
CIRURGIA DE RESSEÇÃO HEPÁTICA	14
Seleção de doentes para RH	14
Avaliação da função hepática.....	15
Resseção anatômica vs não anatômica.....	16
Laparoscopia vs cirurgia aberta	16
Linfadenectomia preventiva.....	16
Margens cirúrgicas	17
Risco de recorrência.....	17
TRANSPLANTE HEPÁTICO	18
Seleção de doentes para TH.....	19
Transplante de dador vivo	20
Terapêuticas prévias ao transplante hepático.....	20
TERAPÊUTICAS LOCO-REGIONAIS	21
Ablação tumoral.....	22
Injeção percutânea de etanol (IPE).....	22
Ablação por radiofrequência (ARF).....	22
Ablação por micro-ondas	23
Ablação por eletroporação irreversível	23
Ablação por laser	23
Crioablação.....	24
Embolização tumoral	25
Embolização transarterial	25
Quimioembolização transarterial (convencional e com microesferas farmacológicas)	25
Radioembolização transarterial.....	26
Outras técnicas loco-regionais	27
TERAPÊUTICA SISTÊMICA	28
Terapêuticas dirigidas	30
Sorafenib	30
Lenvatinib.....	31
Regorafenib	31
Cabozantinib.....	32
Ramucirumab	32
Atezolizumab + bevacizumab	32
Imunoterapia.....	33
Terapêuticas combinadas	33
CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

Resumo

O carcinoma hepatocelular ocupa a 5ª posição no que diz respeito às neoplasias mais frequentes, constituindo atualmente uma das principais causas de morte por cancro.

A vasta investigação e crescente conhecimento nos mecanismos desta neoplasia, permitiu o desenvolvimento de um conjunto de terapêuticas, que podem ser utilizadas isoladamente ou combinadas, contribuindo deste modo para uma mudança no paradigma do tratamento destes doentes.

A resseção hepática constitui o método de eleição para a abordagem deste carcinoma, porém o transplante continua a ser uma opção curativa utilizada quando a hepatectomia está contra-indicada.

O desenvolvimento de técnicas loco-regionais de ablação e embolização têm mostrado grande eficácia e um interesse crescente no combate tumoral, quer isoladamente quer em conjunto com a cirurgia por permitirem muitas vezes fazer uma regressão tumoral de modo que o carcinoma hepatocelular se enquadre nos critérios de ressecabilidade e/ou transplante.

A terapêutica sistémica dirigida, a imunoterapia e a combinação de técnicas loco-regionais tem contribuído para a possibilidade de cura desta neoplasia.

O autor fez uma revisão das várias opções terapêuticas de abordagem do carcinoma hepatocelular atualmente utilizadas.

Palavras-chave:

Carcinoma hepatocelular, resseção hepática, transplante hepático, ablação, embolização, terapêutica sistémica

Abstract

Hepatocellular carcinoma ranks 5th in terms of the most frequent neoplasms, currently constituting one of the main causes of death from cancer.

The vast investigation and growing knowledge on the mechanisms of this neoplasia, allowed the development of a set of therapies, which can be used alone or combined, thus contributing to a change in the treatment paradigm for these patients.

Liver resection is the method of choice for approaching this carcinoma, however transplantation remains a curative option used when hepatectomy is contraindicated.

The development of loco-regional ablation and embolization techniques has shown great efficacy and a growing interest in tumor combat, either alone or in conjunction with surgery, as they often allow tumor regression so that hepatocellular carcinoma meets the criteria for resectability and / or transplantation.

Systemic targeted therapy, immunotherapy and the combination of loco-regional techniques have contributed to the possibility of curing this neoplasia.

The author reviewed the various therapeutic options for approaching hepatocellular carcinoma currently used.

Key-words

Hepatocellular carcinoma, liver resection, liver transplantation, ablation, embolization, systemic therapy

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a 5ª neoplasia mais frequente no mundo. (1) Esta neoplasia ocupa o 2º lugar nas causas de morte por cancro no sexo masculino e o 6º lugar no sexo feminino.(2)

Para além das abordagens clássicas, como a ressecção e o transplante hepático, existe um conjunto de terapêuticas loco-regionais cujo interesse tem vindo a aumentar.

Estas terapêuticas consistem essencialmente em técnicas de ablação ou embolização do tumor, e tem especial interesse para estadios muito iniciais e para downstaging de tumores mais avançados, tornando-os ressecáveis ou com critérios para transplante.

A escolha da terapêutica a usar depende de um conjunto de fatores associados às características do tumor, à função hepática e ao estado geral do doente(3). A seleção dos pacientes e a escolha do tratamento mais adequado representa um complexo desafio, e esta decisão deve ser tomada por uma equipa multidisciplinar.

Com este trabalho pretende-se abordar as opções terapêuticas do CHC, dando a conhecer cada uma das abordagens loco-regionais, bem como a escolha da abordagem a usar nos diversos estadios da doença.

Metodologia

Para este artigo de revisão foram utilizados artigos obtidos na *Pubmed*, numa pesquisa feita em setembro de 2020, tendo sido atualizada com os artigos de interesse publicados posteriormente e até dezembro de 2020. A partir desta pesquisa foram cuidadosamente selecionados os artigos com interesse e relevância para a compreensão do tema do Carcinoma Hepatocelular nomeadamente no que respeita à sua terapêutica.

Na equação de pesquisa foram utilizadas várias combinações das seguintes palavras-chave: "Hepatocellular carcinoma", "Therapy", "Ablation Techniques", "Embolization", "Hepatectomy", "Liver Transplantation".

Na pesquisa foram incluídos os artigos originais e revisões publicadas nos últimos 10 anos em língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Pontualmente foram utilizados artigos derivados de outras pesquisas, por se mostrarem de extrema pertinência para o assunto tratado.

Dos artigos selecionados foram incluídas 65 referências na elaboração deste trabalho.

O carcinoma hepatocelular

Cerca de 70 a 90% dos casos de CHC têm por base a cirrose, sendo este o seu principal fator de risco(4). Em pacientes cirróticos, o género masculino, a idade, o grau de cirrose e a diabetes constituem fatores de risco independente.

Geralmente esta neoplasia tem origem em mutações genéticas que alteram as vias metabólicas causando uma proliferação celular desorganizada (5). O seu desenvolvimento está associado à existência de doença hepática crónica relacionada com infeção viral crónica (tipo B e C), ingestão excessiva de álcool, hemocromatose, síndrome metabólico, exposição a aflatoxinas ou até a uma associação destes fatores (6) (7).

A nível mundial, 54% dos casos devem-se a infeção pelo HBV, 31% pelo HCV e 15% tem outras causas subjacentes (8). Estima-se que cerca de um terço dos doentes com cirrose desenvolvem CHC(8).

A doença do fígado gordo não alcoólico (NAFLD) tem sido reconhecida como uma das principais causas de doença hepática crónica nos países desenvolvidos (6). Esta está relacionada com um estado de insulinoresistência que, na sua maioria, provém de um síndrome metabólico ou de infeção pelo vírus da hepatite C (6).

A NAFLD engloba um amplo espectro clínico, desde a simples esteatose à esteatohepatite não alcoólica, que pode progredir para cirrose(6). O CHC resultante desta condição tende a apresentar-se como lesão única, de grandes dimensões, encapsulada, de desenvolvimento indolente o que ocasiona um diagnóstico tardio, havendo portanto pouca evidência no que diz respeito à resseção destas lesões (6).

A incidência desta doença varia de acordo com a localização geográfica (cerca de 80% dos casos ocorrem no Leste Asiático e África Subsariana), com a idade (raramente surge antes dos 40 anos, tendo a Europa um pico de incidência entre os 63 e os 65 anos) e com o género (sendo 2 a 7 vezes mais frequente em indivíduos do sexo masculino) (5). Esta diferença de incidência entre géneros pode ser explicada pelo facto de os homens terem maior propensão à exposição aos vírus da hepatite e a fatores carcinogéneos como o consumo alcoólico e de tabaco e, pelas mulheres estarem sujeitas a um efeito anti-inflamatório estrogénico que reduz a agressão hepática (5).

O CHC é tipicamente uma doença silenciosa, sendo na sua vasta maioria assintomática nas fases iniciais, o que resulta num diagnóstico invariavelmente tardio desta neoplasia (5). Sintomas como dor abdominal, mal-estar, perda de peso, astenia, anorexia e febre podem surgir quando o CHC aumenta de dimensões, podendo surgir de forma aguda se houver rutura do tumor ou alguma outra complicação.

O diagnóstico de CHC costuma surgir como um achado incidental em exames de rotina,

assim como em pacientes com função hepática alterada ou na presença de sintomas hepáticos ou neoplásicos.

O diagnóstico pode ser feito com recurso a exames de imagem, marcadores tumorais ou análise anátomo-patológica por biópsia hepática (9).

O CHC tem uma vascularização predominante arterial enquanto que o parênquima hepático normal tem vascularização arterial e venosa. Este facto faz com que seja possível fazer a identificação destas neoplasias através da observação da captação do contraste, que no CHC é intenso em fase arterial e tem wash-out na fase portal, distinguindo-se do restante parênquima (10). (Fig. 1)

Para nódulos >10 mm em fígados cirróticos a observação deste padrão em TC (tomografia computadorizada) ou RM (ressonância magnética) faz o diagnóstico (11). Apesar de ter uma especificidade de aproximadamente 100%, este é um método pouco sensível (10). Se o nódulo tiver dimensões superiores a 2 cm o diagnóstico faz-se com elevado grau de segurança, se tiver entre 1 e 2 cm pode ser necessária a combinação de 2 métodos imagiológicos. Quando não se observam estas características de captação do contraste (hiperintensidade em fase arterial e hipointensidade em fase portal) é necessário realizar um exame anátomo-patológico através de biópsia para estabelecer o diagnóstico (12).

Nódulos <10 mm em pacientes cirróticos apenas necessitam de uma vigilância ecográfica a intervalos de 3 a 4 meses dado o baixo risco de ser CHC (13)(10).

Um exame invasivo por biópsia ecoguiada é também feito para todos os nódulos em pacientes não cirróticos. A biópsia hepática tem uma sensibilidade entre 70 a 90%, variando com o tamanho e localização da lesão e com a experiência do operador (13). Para lesões inferiores a 20 mm o diagnóstico é ainda mais difícil, havendo uma sensibilidade de apenas 60% (13).

A distinção entre uma lesão displásica e uma lesão de alto grau de CHC sem invasão do estroma muitas vezes não é possível na amostra de biópsia, e então recorre-se à imunocoloração para GPC3, HSP70 e glutamina sintetase e/ou a perfis de expressão génica (GPC3 e LYVE1) para aumentar a sensibilidade e especificidade deste exame (13) (10).

Quanto aos marcadores tumorais, a AFP é o principal marcador serológico do CHC apesar da sua baixa sensibilidade e especificidade (13). Esta proteína pode encontrar-se elevada noutras condições como na doença hepática crónica, gravidez e outras neoplasias. A variante fibrolamelar do CHC pode apresentar valores normais e apenas uma percentagem mínima de CHC em estadios iniciais apresentam uma elevação de AFP (13).

Numa tentativa de aumentar a acuidade diagnóstica da AFP, foram estudadas 3 variantes (AFP-1, AFP-2, AFP-3) (13). A AFP-3 revelou ser a mais sensível e específica, demonstrou

ainda poder ser usada como fator preditivo de recorrência e como marcador de mau prognóstico, por se correlacionar com estadios avançados e de baixo grau de diferenciação (13).

Outros marcadores serológicos como a des-gama-carboxiprotrombina (DCP) não fazem parte da prática clínica atual (13).

Em pacientes cirróticos é feito rastreio de CHC de 6 em 6 meses com ecografia abdominal.

A prevenção eficaz passa por evitar os fatores de risco que lhe estão associados (12)(14). Estas medidas preventivas englobam a vacinação para o HBV, evicção do consumo de álcool, tabaco, aflatoxinas e diminuição da exposição a possíveis infeções por HCV, uma vez que não existe vacina para este vírus. O controlo da obesidade e da diabetes mellitus são importantes na prevenção em doentes com doença hepática crónica (14).

Quando o fator de risco já está presente, a única forma de prevenir a evolução para cirrose é através de tratamentos antivirais e abandono de hábitos que possam aumentar a suscetibilidade a esta evolução. Uma vez estabelecida a cirrose não existe evidência clara de que os tratamentos antivirais possam evitar ou atrasar a progressão para CHC (7).

Para estratificar o CHC existem diversas classificações, sendo a mais usada a BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) que o divide em 5 estadios (muito inicial, inicial, intermédio, avançado e terminal), referindo a 1ª linha terapêutica e o prognóstico associado a cada uma. (Fig. 2). Este sistema (BCLC) tem em conta a função hepática (score Child-Pugh), o estado geral do doente (Performance Status) e características do tumor (como a extensão para a veia porta ou disseminação extra-hepática)(4).

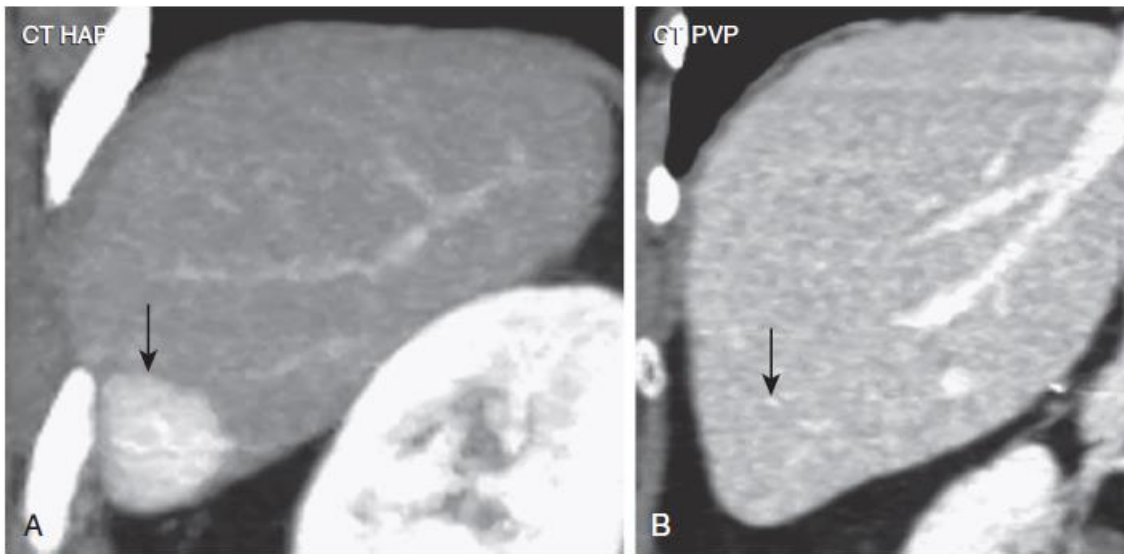


Figura 1 TC de CHC A: hipercaptação do contraste (fase arterial) B: wash-out (fase portal) (Adaptado de "Abdominal Imaging" (pág 318))

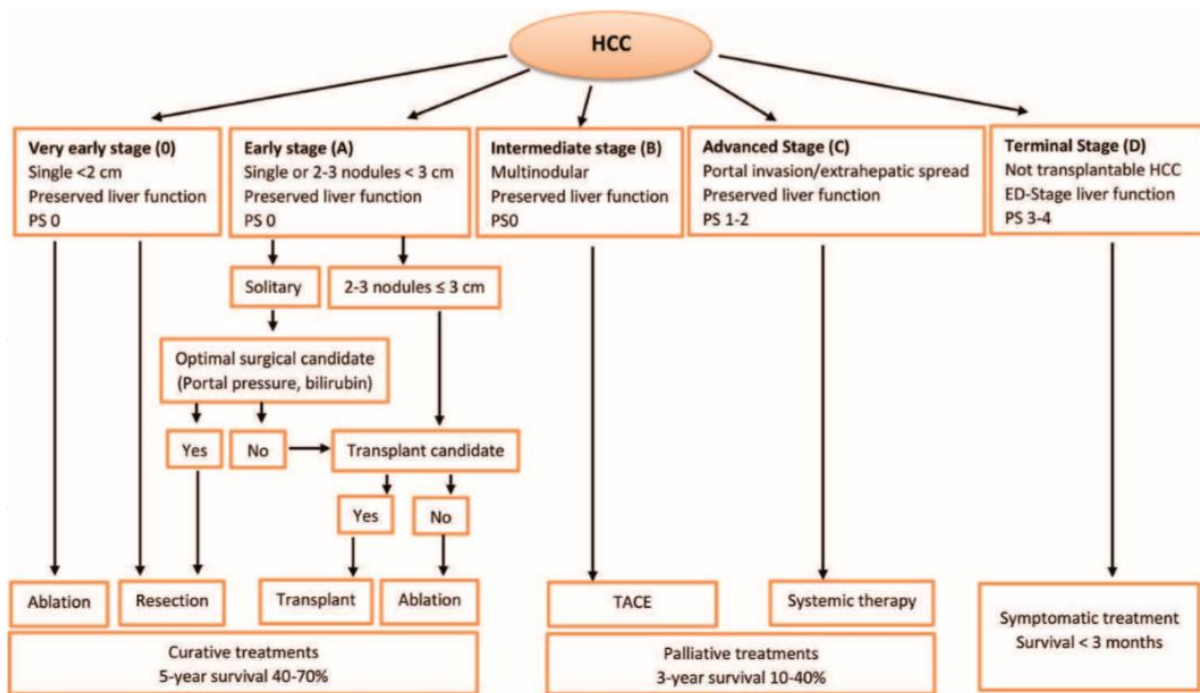


Figura 2 Classificação BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) e recomendações terapêuticas

Carcinogénese do CHC

Uma compreensão do mecanismo desencadeador do carcinoma hepatocelular é fulcral para a descoberta de possíveis terapêuticas eficazes.

Não existe, na carcinogénese hepatocelular, nenhum mecanismo molecular patognomónico ou via dominante única, o que permite explicar a sua fraca resposta a terapêuticas de alvo único (7). Para alcançar o sucesso terapêutico desejado, a terapêutica administrada deve ser capaz de inibir em mais do que um local a principal via da carcinogénese ou até atuar em duas ou mais vias (7).

A génese desta neoplasia associa-se a um complexo processo constituído por varias etapas, em que múltiplas cascatas de sinalização são alteradas levando a um microambiente tumoral heterogéneo (7).

Algumas das vias implicadas na progressão e disseminação deste tumor foram já identificadas(7):

1. *Via de sinalização do fator de crescimento vascular (VEGF):* base da angiogénese no CHC, tendo sido identificadas amplificações de alto nível. Outras vias angiogénicas ativadas são a sinalização Ang2 e FGF;
2. *Via de sinalização do fator de crescimento epidérmico (EGF):* frequentemente com alta expressão no CHC;
3. *Sinalização de Ras MAPK:* ativada em 50% dos CHC iniciais e na quase totalidade dos CHC avançados;
4. *Via PI3K / PTEN / Akt / mTOR:* ativada em 40/50% dos CHC;
5. *Via HGF / c-MET:* comum no CHC;
6. *Via do recetor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFR):* expressão de IGF-1R e IGF-II aumentada no CHC;
7. *Via Wnt / β -Catenina:* crucial para a hepatocarcinogénese, cerca de 1/3 dos CHC tem ativação desta via.

Independentemente da etiologia, quase todos os CHC se desenvolvem no contexto de inflamação crónica ou cirrose (15). A exposição prolongada a citocinas inflamatórias, estimula os hepatócitos a sintetizar elevadas quantidades de iNOS (óxido nítrico sintetase), cuja concentração aumenta com a proliferação das lesões tumorais, sendo a sua expressão mais elevada nos tumores mais agressivos (15). Esta enzima (iNOS) confere resistência celular à apoptose e promove a angiogénese por produção de HIF-1 α (fator de crescimento do endotélio vascular α) (15). Nesta fase do desenvolvimento tumoral é também observado um encurtamento dos telómeros, que contribuirá para a instabilidade cromossómica característica destas lesões (15).

A desregulação das MMPs (metaloproteinases de matriz) e dos seus inibidores favorecem a invasão tumoral por degradação das barreiras que normalmente evitariam esta propagação (15). O colagénio reticulado e, anormalmente depositado, favorece a dissipação das células tumorais (15).

O desenvolvimento do CHC é altamente influenciado pelo microambiente altamente vascular e imunologicamente reprimido.

Opções terapêuticas para o tratamento do CHC

A abordagem do CHC tem evoluído muito ao longo dos últimos anos, para além da possibilidade de ressecção e transplante, surgiram técnicas de abordagem loco-regional e terapêuticas sistémicas que mudaram o paradigma da intervenção nesta neoplasia (1). (Tabela 1).

O prognóstico dos doentes com esta neoplasia é, em geral, pouco favorável (9). A sobrevivência, na ausência de tratamento, varia de algumas semanas até um ano, dependendo da extensão tumoral e de outros fatores (9).

As opções terapêuticas dependem de um conjunto de múltiplos fatores como: número e tamanho das lesões, etiologia do CHC, grau de disfunção hepática, presença de hipertensão portal e cirrose (6).

Em estadios iniciais da doença as opções curativas incluem a ressecção hepática, o transplante de órgão ou a ablação por radiofrequência (7).

Curative intent	Hepatic resection		
	Orthotopic liver transplant		
Non-curative intent	Loco-regional therapies*	Ablation	Ethanol injection
			Radiofrequency
			Microwave
			Irreversible Electroporation (IRE)
			Cryoablation
			Laser ablation
	Embolization	Trans-arterial embolization (TAE)	
		Trans-arterial chemoembolization (TACE)	Conventional (cTACE) Drug eluting beads (DEB-TACE)
		Trans-arterial radio-embolization (TARE)	Yttrium -90
	Radiation therapy	External beam	Conventional
			Stereotactic
Proton beam therapy			
Systemic therapy	Sorafenib		
	Other targeted agents		

(* some loco-regional therapies are used as curative-intent treatment options)

Tabela 1 Opções terapêuticas para abordagem do hepatocarcinoma (Adaptado de (1))

Cirurgia de resseção hepática

A resseção hepática (RH) é a opção terapêutica com intenção curativa de 1ª linha na ausência de cirrose em pacientes com função hepática preservada.(16)

A mortalidade intra-hospitalar associada à RH é inferior a 3%, e as complicações associadas a este procedimento incluem falência hepática, infecção, trombose e hemorragia. (4) O estadiamento TNM, a margem cirúrgica e a invasão microvascular são os fatores que mais contribuem para a sobrevivência pós-RH.(4)

A mortalidade após resseção hepática é, geralmente, o resultado da insuficiência hepática causada diretamente pela excessiva resseção ou indiretamente por complicações secundárias ao procedimento (17).

Outro fator que influencia o resultado da sobrevivência após a resseção hepática prende-se com a etiologia da doença hepática crônica. Melhores resultados a longo prazo são observados em pacientes com hepatite B, e, pelo contrário, pacientes com hepatite C e cirrose alcoólica demonstram piores resultados (18).

Seleção de doentes para RH

Antigamente considerava-se que a classificação de Child-Pugh, baseada nos níveis de bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, presença de ascite e encefalopatia, era suficiente para selecionar os candidatos adequados para a resseção hepática (13). (Tabela 2)

Atualmente os pacientes são selecionados mediante o seu estadio na classificação BCLC. Segundo esta classificação, são candidatos para resseção cirúrgica os pacientes:

- ✓ em estadio 0 com tumor único de tamanho igual ou inferior a 2cm, Child-Pugh A e ECOG 0 - pacientes em estadio A com lesão única sem hipertensão portal ou aumento dos valores de bilirrubina clinicamente significativos (16).
- ✓ Os pacientes em estadio B com nódulo único <5 cm e/ou tumor micronodular muito localizado podem também ser considerados ressecáveis.

O MELD (Model for End-Stage Liver Disease) surgiu como uma ferramenta essencial para prever o prognóstico dos doentes submetidos a esta intervenção (13).

Sabe-se que a sobrevivência a 5 anos em pacientes com hipertensão portal e bilirrubina superior a 1 mg/dl é de 25%, enquanto que na ausência de hipertensão portal e valores de bilirrubina normais, esse valor é de aproximadamente 74% (19).

A RH é contraindicada em pacientes com score Child-Pugh C, sendo uma opção terapêutica pouco frequente em pacientes em Child-Pugh B (6).

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	Ausente	Grau 1 - 2	Grau 3 - 4
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/ml)	< 2	> 2 e < 3	< 3
Albumina (mg/ml)	> 3,5	> 2,8 e < 3,5	< 2,8
Tempo de Protrombina (seg)	< 4	> 4 e < 6	> 6
Classificação	A 5-6	B 7-9	C 10-15

Tabela 2 Classificação Child-Pugh

Avaliação da função hepática

Para prevenir a falência hepática após a cirurgia é essencial fazer uma avaliação pré-cirúrgica da função hepática. Faz-se a avaliação da hipertensão portal (através da medição da tensão da veia porta, presença de esplenomegalia, presença de varizes esofágicas e contagem de plaquetas), a previsão do volume/função de fígado remanescente (calculado através da medição do volume hepático por Tomografia Computorizada (TC) ou por Ressonância Magnética (RM) e da avaliação da função metabólica hepática) e determinação do score Child-Pugh (CP) (20). A hipertensão portal define-se como um gradiente de pressão portal >10 mmHg ou presença de varizes esofágicas ou esplenomegalia >12 cm e trombocitopenia <100 000/mm³.

O teste preditivo da mortalidade pós hepatectomia mais usado é a taxa de clearance do verde de indocianina (IV). Este teste consiste na injeção de 0,5 mg/kg de IV e na avaliação da sua retenção pela medição da concentração no sangue periférico, geralmente após 15 minutos (6). O valor de concentração normal para uma pessoa saudável é cerca de 10%(6). Os valores de cut-off para a realização de hepatectomias seguras são de 14-17% para resseções major e de até 22% para resseções minor (6). Hepatectomias muito limitadas podem ser feitas até uma taxa 40% e alguns autores defendem que resseções em cunha laparoscópicas muito limitadas podem ser realizadas com valores ainda mais elevados (6).

O volume de fígado remanescente é, atualmente, usado como parâmetro que define a possibilidade ou não da intervenção cirúrgica. Num fígado cirrótico ou com alterações da função, estima-se que o remanescente hepático seja de pelo menos 40% do volume hepático inicial, enquanto que para um fígado saudável o cut-off se situa nos 20% (20). Em alguns casos, pode-se recorrer à embolização da veia porta (EVP) para induzir uma hipertrofia hepática contra-lateral e deste modo, aumentar o volume de parênquima hepático remanescente permitindo a realização de RH (20).

Resseção anatômica vs não anatômica

A resseção anatômica consiste na remoção de um segmento hepático vascularizado pela veia porta e artéria hepática e a resseção não anatômica ou em cunha é um procedimento que poupa mais parênquima hepático (20). Assim, a segunda opção, apesar de ser interessante para doentes com uma função hepática diminuída, este tipo de resseções pode tendencialmente conduzir a um pior resultado oncológico comparativamente com a resseção anatômica, dado que pode não englobar possíveis micro-metástases intra-hepáticas peritumorais (20).

S. Jiao, et al concluiu, a partir de 38 estudos com 9112 pacientes, que a resseção anatômica tem uma taxa de sobrevivência global a 1, 3 e 5 anos maior comparativamente com a resseção não anatômica (21).

Ambas as técnicas no CHC tem uma morbidade e mortalidade pós-operatória semelhante (1).

Laparoscopia vs cirurgia aberta

A maioria das resseções hepáticas de CHC são realizadas através da tradicional cirurgia aberta (18). A necessidade de minimizar as perdas hemorrágicas e a necessidade de transfusões sanguíneas, especialmente em doentes cirróticos, levou os cirurgiões a usar instrumentos que minimizam estas perdas e a cada vez mais ponderarem a cirurgia por via laparoscópica (18).

A cirurgia laparoscópica tem interesse sobretudo em tumores localizados à periferia e de pequenas dimensões. As vantagens desta abordagem menos invasiva consistem em menor tempo de hospitalização, menor disseção peritoneal, menor hemorragia, menor taxa de complicações associadas e de descompensação clínica do doente (19)(20). A resseção laparoscópica deve ser ponderada apenas em centros com grande experiência em laparoscopia e em cirurgia hepatobiliar, pois é necessária rapidez na interpretação do tempo cirúrgico, das perdas hemáticas e da necessidade de conversão para cirurgia aberta (20).

Linfadenectomia preventiva

As metástases de gânglios linfáticos tem uma incidência de aproximadamente 5% no CHC, embora valores entre 25% e 43,9% sejam encontrados em autópsias de doentes não cirróticos e cirróticos, respetivamente (1).

O tratamento destas metástases é ainda controverso mas, sabe-se que pacientes que tenham metastização ganglionar são mais suscetíveis a ter uma recorrência do tumor e tem piores resultados a longo-prazo relativamente aos pacientes sem metastização (1).

A linfadenectomia regional preventiva é um procedimento seguro, mas não se associa a uma menor taxa de recorrência do tumor nem a melhoria do prognóstico em carcinomas em estadio inicial (22).

Estudos recomendaram a linfadenectomia regional em pacientes não cirróticos submetidos a resseção hepática e a ressecção de pelo menos 4 gânglios em pacientes com cirrose que sejam submetidos a transplante hepático, para uma correta avaliação prognóstica (1).

Margens cirúrgicas

Não há consenso quanto à margem cirúrgica segura, alguns autores defendem que margens 2 cm estão associadas a menor recorrência e a maior taxa de sobrevivência, enquanto outros autores dizem não haver diferenças significativas para margens \leq ou $>$ 1 cm (23).

Risco de recorrência

A RH possibilita uma sobrevivência a 5 anos que rondam os 70%, contudo apresenta uma alta taxa de recorrência que pode atingir os 50%(19).

Os fatores de risco para a recorrência do CHC podem dividir-se em fatores cirúrgicos, clínico-patológicos e inerentes ao doente (Tabela 3).

Quanto à recorrência precoce associa-se mais a disseminação do tumor original, enquanto que as recorrências mais tardias são maioritariamente devidas a desenvolvimento de CHC “de novo” num fígado cirrótico (19).

Cerca de 60 a 70% das recidivas correspondem a metástases intra-hepáticas (aproximadamente 1 ano após resseção) e 30 a 40% correspondem a tumores de novo (4 a 5 anos após resseção) e destes apenas 15% dos casos são passíveis de nova resseção (7) (13).

Surgical factors	Non-anatomical resection Positive histologic margin (R1 or R2) Necessity of transfusion due to significant bleeding Iatrogenic tumor escape or rupture
Clinicopathological factors	Low tumor differentiation Advanced tumor stage Tumor rupture, damaged capsule Tumor diameter > 5 cm Tumor number ≥ 3 Vascular tumor thrombus Lymph node invasion Adjacent organ invasion satellite lesion High level of AFP before operation Increased AFP level 2 months after operation
Patient's factor	Underlying chronic liver disease: active hepatitis infection or cirrhosis

Tabela 3 Fatores de risco para recorrência do CHC

Transplante hepático

Teoricamente, o transplante hepático (TH) é a melhor opção curativa para o CHC, na medida em que, com este procedimento, se remove o tumor na sua totalidade e ainda se restaura a normal função hepática, diminuindo o risco de o paciente desenvolver um novo tumor.

A. Proneth et al, concluiu que, em tumores ressecáveis, a sobrevivência a 5 anos apresentava melhores resultados no TH do que na RH e a sobrevivência livre de doença a 3 e 5 anos era maior no TH (24). Numa meta-análise que comparou a sobrevivência a 5 anos, onde foram incluídos 1572 pacientes, não foi identificada nenhuma vantagem do TH em relação à ressecção (24). Conclui-se então que, em pacientes que tenham critérios para ambas as abordagens, se deve começar sempre pela ressecção hepática em alternativa ao transplante, funcionando o transplante apenas como terapêutica de resgate em caso de recorrência.

Uma função hepática diminuída não é limitadora da realização de transplante hepático (23). Em pacientes bem selecionados e com uma carga tumoral limitada a sobrevivência do transplante por CHC assemelha-se ao transplante realizado por outras causas, tendo uma baixa taxa de recorrência (23).

A grande desvantagem do transplante é que a recorrência é quase sempre letal devido à metastização e à terapêutica imunossupressora a que o doente é sujeito (17). A diferenciação tumoral, a invasão vascular, o tamanho e número dos nódulos e os níveis de α -fetoproteína (AFP) plasmática são as variáveis que mais afetam diretamente o risco de recorrência (17).

Seleção de doentes para TH

A seleção dos pacientes com critérios para transplante é feita segundo os critérios de Milão, em que são incluídos os tumores únicos de diâmetro <5 cm e tumores com até 3 nódulos, cada um com diâmetro <3 cm (17). (Fig. 3) Observam-se taxas de recorrência de 15% e sobrevivência a 5 anos de cerca de 68% quando aplicados estes critérios (19).

No sentido de incluir mais doentes foram propostos vários critérios mais abrangentes para a seleção dos doentes a transplantar, como são exemplo os critérios da Universidade de S. Francisco da Califórnia em que se incluem pacientes com lesões únicas menores de 6,5 cm ou até 3 lesões cada uma com um diâmetro máximo de 4,5 cm no total de 8cm (19). (Fig. 3)

Uma meta-análise revelou uma forte associação dos critérios de Milão com a sobrevivência e o baixo risco de selecionar um tumor biológico agressivo relativamente aos tumores que excedem estes critérios (25).

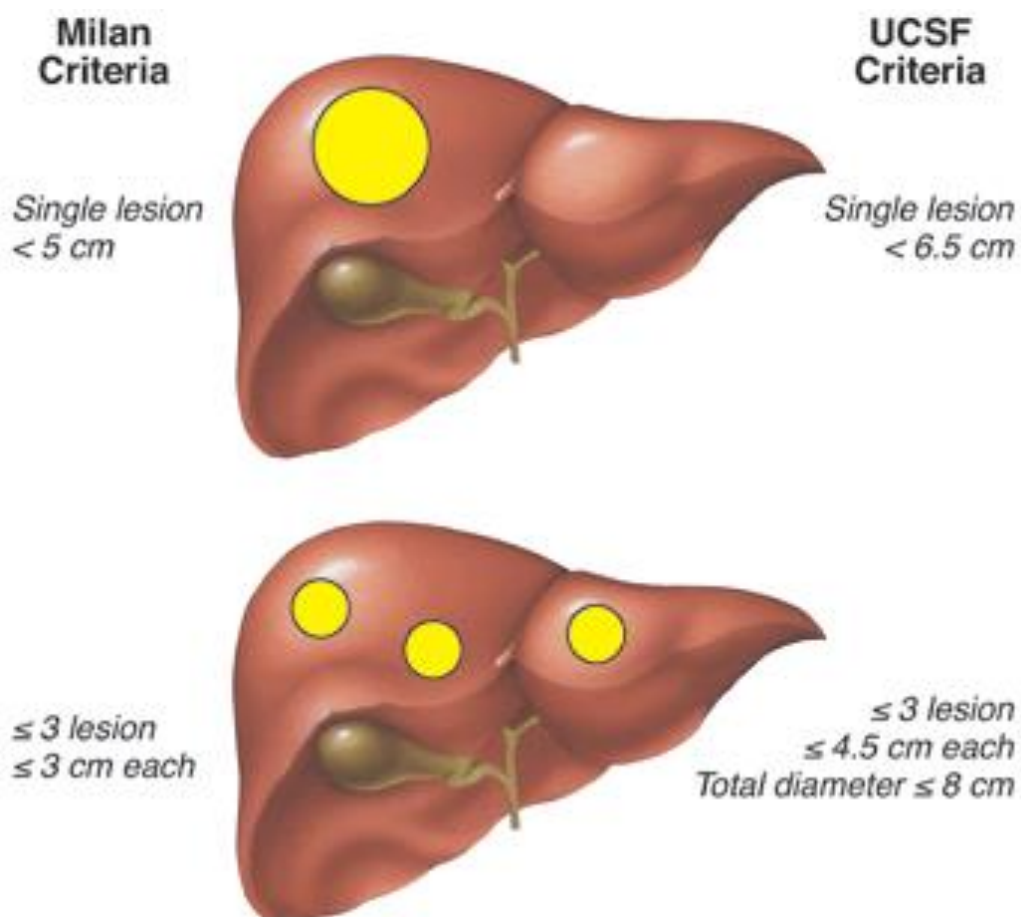


Figura 3 Critérios de Milão e da Universidade de São Francisco da Califórnia para transplante hepático em CHC (Adaptado de <https://oncohemakey.com/cancer-of-the-liver/>)

Transplante de dador vivo

A falta de órgãos é uma das principais limitações da transplantação hepática, condicionando um grande aumento nas listas de espera (23). No período compreendido entre decisão e a realização do transplante há doentes que sofrem uma progressão tumoral aumentando o risco de disseminação e de recorrência e até há alguns que deixam de ter critérios para ser sujeitos a esta intervenção.

Com vista a incluir pacientes que ficam fora dos critérios de Milão e de diminuir o tempo em lista de espera dos doentes incluídos nestes critérios, o transplante hepático de dador vivo foi uma técnica que se começou a utilizar e que se revelou benéfica, apesar de apresentar maiores taxas de recorrência em relação ao dador cadáver (20).

Terapêuticas prévias ao transplante hepático

Apenas uma percentagem inferior a 30% dos doentes com CHC apresentam inicialmente critérios para transplante, dado que na maioria o diagnóstico é feito tardiamente (4).

Terapêuticas loco-regionais são instituídas em alguns doentes de forma a impedir a progressão do tumor e a sua consequente saída das listas de espera(1). Estas mesmas técnicas promovem o downstaging tumoral possibilitando que mais doentes cumpram os critérios para TH ou até impedindo a necessidade de transplante em alguns casos (1). São ainda usadas como terapêutica neoadjuvante com o intuito de melhorar o prognóstico (1).

Considera-se que houve downstaging do tumor quando este diminui e se enquadra nos critérios de Milão e os níveis de AFP são inferiores a 500 ng/ml.

Estas estratégias devem ser usadas quando o tempo de espera para TH é de 6 ou mais meses (1). Uma vez conseguido o downstaging tumoral, deve-se esperar no mínimo 3 meses antes de se avançar para a transplantação (26).

Com estas técnicas consegue-se uma melhoria nos resultados obtidos, uma vez que aumentam a sobrevivência e diminuem a recorrência.

Deve ser realizada uma monitorização dos níveis de AFP plasmática de 3 em 3 meses para detetar se existe progressão tumoral (1).

As técnicas loco-regionais geralmente utilizadas incluem ablação por radiofrequência ou por micro-ondas, quimioembolização transarterial percutânea ou laparoscópica, radioembolização transarterial e radioterapia. A ressecção hepática pode também ser usada como terapêutica prévia ao TH em casos que o tempo de espera excede os 6/8 meses.

As técnicas mais utilizadas para downstaging são quimioembolização transhepática, ablação por radiofrequência, radioembolização transarterial e ressecção cirúrgica (10)(11).

Terapêuticas loco-regionais

Embora a ressecção hepática constitua o tratamento de primeira linha do CHC e o transplante hepático ofereça grande taxa de sobrevivência sem doença, apenas uma pequena percentagem dos doentes se encontra elegível para estes procedimentos.

Existem, no entanto, outras abordagens para realizar no caso de caso de doentes cirróticos e irresecáveis. Este conjunto de técnicas podem dividir-se essencialmente em 2 grupos cujo objetivo consiste em ablação ou embolização local do tumor (Fig. 4).

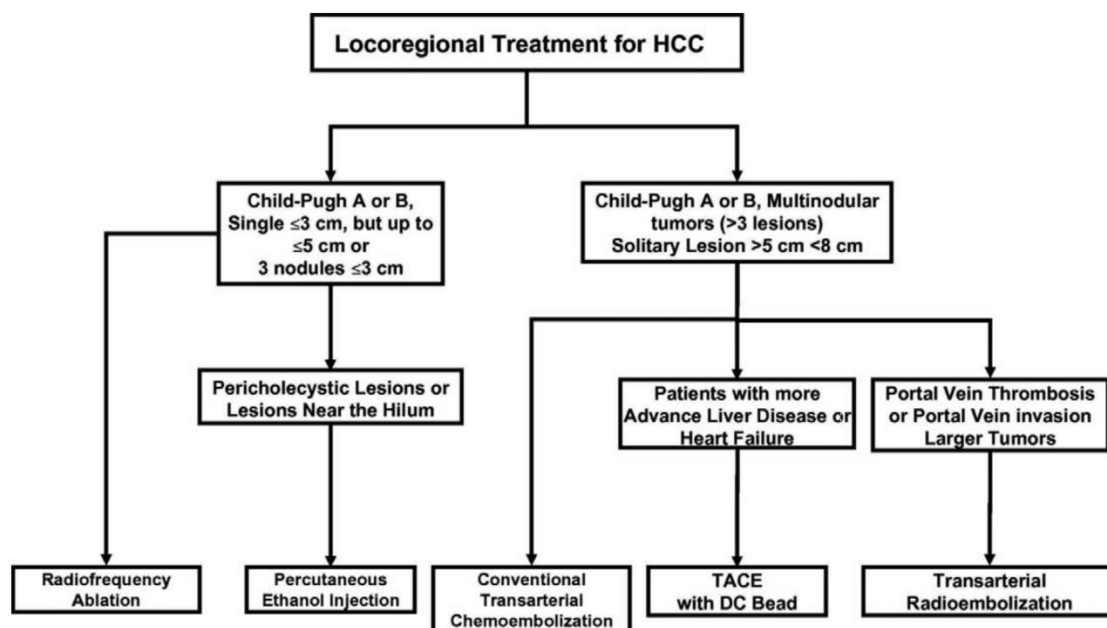


Figura 4 Terapêuticas loco-regionais- algoritmo de utilização no CHC (Adaptado de (1))

Ablação tumoral

As terapêuticas de ablação local do tumor permitem uma maior preservação do parênquima hepático não tumoral e são consideradas como abordagem curativa para tumores de pequenas dimensões em pacientes com cirrose (27). Estas consistem na aplicação de químicos como o etanol ou energia térmica como o laser, radiofrequência ou micro-ondas de forma a causar necrose celular do tumor (27).

Injeção percutânea de etanol (IPE)

A IPE era uma técnica mais usada para CHC encapsulados de maior diâmetro inferior a 3 cm(28). A injeção de etanol causa necrose tumoral, mas a sua distribuição pode ser heterogénea devido a septos ou cápsulas tumorais (1). Por isto, a sua eficácia é limitada em tumores de maiores dimensões, necessitando por vezes de várias injeções para ter sucesso.

Um dos interesses desta técnica é que, se aplicada previamente no tecido tumoral, potencializa o feito da ablação por radiofrequência (ARF) (28).

Ablação por radiofrequência (ARF)

Ablação por radiofrequência (ARF) é a técnica de ablação mais usada no tratamento do CHC. Neste procedimento é introduzida uma agulha diretamente no nódulo tumoral e a energia que é gerada vai originar necrose das células neoplásicas consoante o calibre da agulha utilizada e o tempo de duração do procedimento (27). Esta introdução pode ser realizada por via percutânea, laparoscópica ou durante cirurgia aberta (27).

A técnica em causa permite um excelente controlo local do tumor com uma aceitável taxa de morbidade e de propagação do tumor (29). Associa-se a mortalidade inferior a 1% e a morbidade menor que 10% (27).

Um estudo retrospectivo que envolveu 1061 casos demonstrou que, para tumores isolados com diâmetro superior a 3 cm e inferior a 5 cm ou tumores de 2 ou 3 nódulos de tamanho <5 cm em pacientes com Child-Pugh A, a resseção hepática tem melhores resultados que a ARF (30). Para CHC único, <3cm e com Child-Pugh A não há diferença significativa nos resultados entre a resseção hepática e a ARF, mas a ARF tem a vantagem de ser um método menos invasivo (30). A escolha entre estas abordagens em CHC de pequenas dimensões ainda é controversa.

A ARF é interessante para tumores de tamanho inferior a 3 cm e é menos eficaz para tumores >4 cm (1). A recorrência é influenciada pelas dimensões tumorais, sendo de 14% quando o tumor é ≤ 3 cm, 25% se entre 3 e 5 cm e de 58% se >5 cm (1).

A eficácia desta técnica é limitada por alguns aspectos técnicos como a localização tumoral e o difícil acesso a este. Lesões na região subdiafragmática, na proximidade das estruturas biliares ou vasculares ou tumores subcapsulares tem risco aumentado para lesão das estruturas envolvidas (3).

A ARF é a técnica ablativa de 1ª linha em CHC <3 cm com função hepática preservada, a IPE fica reservada para os casos em que pela localização tumoral a primeira não seja exequível (1).

Ablação por micro-ondas

A ablação por micro-ondas consiste na transmissão de micro-ondas de altas frequências para o tecido tumoral, fazendo com que haja uma carga eletromagnética que faz inverter a direção da corrente, criando altas temperaturas que levam a morte celular por necrose (31). São usadas frequências de 915 e 2450 MHz na ablação dos tumores (27).

A forma e área de parênquima a sofrer ablação é mais previsível com esta técnica do que com a utilização de radiofrequência, porque nesta há um menor efeito de dissipação do calor e aumento da impedância (32). Outras vantagens desta técnica são que necessita de um menor tempo de terapêutica e tem menor risco de queimaduras da pele.

Para tumores com dimensão de 3,7cm, a ablação foi completa em 95,8% dos pacientes (27).

Ablação por eletroporação irreversível

Eletroporação irreversível consiste numa técnica de ablação não térmica que, através de pulsos de corrente elétrica de alta intensidade, induz a formação de poros na bicamada lipídica levando à apoptose celular (33).

Este é considerado um método seguro para a ablação local, que tem menos efeitos secundários e que não tem efeito de dissipação do calor (33).

É considerada a sua utilização para tumores não metastáticos de pequenas dimensões (<3 cm), irresecáveis, sem critérios para transplante e em que a ablação térmica está contraindicada por se localizarem próximo a estruturas hilares e/ou vasculares (1)(33).

Ablação por laser

A ablação por laser utiliza fibras-ópticas através das quais fornece grandes quantidades de energia aos tecidos, elevando a sua temperatura a valores superiores a 150 °C e, desta forma, causa necrose das células em causa (34)(35).

Esta é, dentro das técnicas de ablação térmica, uma das menos estudadas e usadas mas, segundo as investigações já efetuadas, parece ser uma técnica com bastante segurança e eficácia (35).

A maior vantagem desta abordagem é a capacidade de conseguir tratar tumores de localizações de mais difícil acesso pois as agulhas usadas para fazer aceder as fibras à massa tumoral são muito finas (34). O facto de se poder usar entre 1 a 4 fibras permite a abordagem de lesões múltiplas ou lesões com diferentes dimensões, poupando ao máximo o parênquima envolvente (34).

A correta inserção das fibras no nódulo tumoral exige uma técnica muito precisa, que é difícil e apenas realizada por cirurgiões experientes, o que pode constituir uma desvantagem (34). O efeito de dissipação de calor constitui outra limitação desta abordagem (34)(35).

Crioablação

A crioablação do tumor é feita através da aplicação local de nitrogénio líquido a baixas temperaturas (-196°C), arrefecendo o tumor a pelo menos -35°C (36). O mecanismo de destruição tumoral relaciona-se com o facto de os cristais de gelo criados envolverem a membrana celular, causando a sua rutura e conseqüente a libertação do conteúdo intracelular (33). Este conteúdo libertado das células neoplásicas causa libertação de antigénios tumorais e regulação negativa das células T, que expandem a necrose celular a tecidos não afetados pela abordagem, permitindo um efeito anti-tumoral ectópico (1)(36).

Relativamente à ARF, este método tem algumas vantagens como: menor dor associada ao procedimento, menor efeito de dissipação do calor e capacidade de visualização dos cristais de gelo durante a manobra para uma atuação mais precisa (1).

No que diz respeito às complicações, a mais grave é o crio-choque mas outras complicações graves como abscesso hepático, insuficiência hepática, hemorragia e fístula intestinal podem também acontecer (36). Complicações como febre, dor local ou congelamento da pele no local do tratamento acontecem em 48,6% dos casos (36).

Embolização tumoral

Ao contrário do parênquima normal, o aporte sanguíneo do CHC é feito na totalidade através da artéria hepática. O racional das abordagens seguintes é que ao bloquear o aporte de sangue, através de embolização arterial, o tumor entra em isquemia e há necrose do tecido tumoral.

A embolização do tumor pode fazer-se por: embolização transarterial, quimioembolização transarterial convencional ou com microesferas farmacológicas e ainda por radioembolização transarterial (37).

Embolização transarterial

A embolização transarterial através do uso de microesferas faz a oclusão de ramos da artéria hepática impedindo o fluxo sanguíneo até ao tumor. Nesta técnica são usadas microesferas com calibre progressivamente maior até se conseguir a total embolização do tumor (37).

O efeito é puramente embólico e inversamente proporcional ao tamanho das microesferas usadas, em tumores hipervasculares (37).

Quimioembolização transarterial (convencional e com microesferas farmacológicas)

A quimioembolização transarterial consiste na injeção transarterial de agentes citotóxicos como doxorrubicina ou cisplatina com posterior embolização do vaso (13). Este procedimento conjuga então a administração de quimioterapia emulsificada com lipiodol com a oclusão vascular com agentes embólicos (álcool, metais etc...), conseguindo assim fornecer altas doses de quimioterapia ao fígado, minimizando os efeitos sistémicos (7)(13).

Esta técnica foi considerada o método ideal para pacientes com estadió intermédio na classificação BCLC (BCLC-B), ou seja, para tumores multinodulares, assintomáticos, sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática (7).

Estima-se que 15 a 55% dos pacientes tem uma resposta parcial com esta abordagem, com atraso significativo da evolução tumoral e da invasão macrovascular e a mortalidade associada é inferior a 2% (7).

As contra-indicações à sua realização compreendem a descompensação hepática, obstrução biliar, anastomoses bilio-entéricas, função renal diminuída e trombose da veia porta (7).

A quimioembolização transarterial convencional foi modificada com o desenvolvimento de microesferas farmacológicas que conseguem fazer uma libertação lenta e prolongada no tempo (1 semana) do agente de quimioterapia. Esta técnica permite a embolização arterial

simultaneamente à administração da quimioterapia, potencializando o efeito citotóxico local, minimizando o efeito sistémico.

Estudos de coorte demonstraram que a sobrevida global média dos pacientes sujeitos a esta abordagem é superior a 40 meses (38)(39).

A quimioembolização transarterial com microesferas farmacológicas não evidenciou melhores resultados em termos de sobrevivência, mas é um tratamento mais reprodutível, bem tolerado e com menos toxicidade hepática associada, relativamente à convencional (10)(7).

Radioembolização transarterial

Apesar do hepatocarcinoma ser radiosensível, a radioterapia externa não é um método amplamente usado devido à toxicidade hepática que provoca (40). A radioembolização é uma forma de braquiterapia que, através da injeção intra-arterial microesferas que contém um radioisótopo emissor de radiação β (geralmente yttrium-90 (^{90}Y)), expõe as células tumorais a radiação que gera a morte celular (40) (37).

Esta terapêutica é bem tolerada e produz um controlo da neoplasia em cerca de 80% dos casos (40). Vários estudos mostraram que é uma técnica segura e eficaz para CHC irresecáveis (41). A radioembolização pode, no entanto, causar um efeito adverso, 4 a 8 semanas após o tratamento, chamado síndrome de obstrução sinusoidal em que os pacientes apresentam icterícia, ascite e colestase moderadas (10).

Não se observam diferenças significativas na eficácia relativamente à quimioembolização transarterial (41)(42)(43). A necessidade de planeamento pré-procedimento com angiografia faz com que os doentes sejam submetidos a maiores doses de radiação, o que constitui uma desvantagem (43).

A necessidade de cooperação da radiologia de intervenção com a medicina nuclear, bem como o facto da radioembolização ser uma técnica mais complexa a nível do planeamento e execução, fazem com que esta não esteja disponível em todos os hospitais e não seja uma abordagem muito utilizada (8).

Deve ser considerada no tratamento de pacientes em estadio intermédio com tumores volumosos ou bilobares que tenham fraca indicação para quimioembolização, pacientes em estadio avançado com tumores únicos que invadam um segmento ou ramo lobar da veia porta e pacientes que estejam ligeiramente fora dos critérios para ressecção, ablação ou transplante mas que com o downstaging possam ainda beneficiar de uma intervenção radical (40).

Apesar desta abordagem não constar das recomendações dos critérios BCLC, poderia constituir uma alternativa à quimioembolização em pacientes no estadio B e em alguns e, estadio C com trombose da veia porta (8).

Vários pequenos estudos investigaram os resultados da combinação da radioembolização transarterial com sorafenib e obtiveram resultados favoráveis no tratamento de pacientes em estadio BCLC-A e BCLC-B (44). A sobrevivência global média foi entre os 12 e os 20 meses e houve um controlo da doença na totalidade dos pacientes em estudo (44). Esta associação é uma promissora abordagem que carece de investigação adicional.

Outras técnicas loco-regionais

Novas técnicas como a radioterapia conformacional 3D, a radioterapia estereotáxica corporal ou a radioterapia de bomba de prótons, permitem fornecer altas doses de radiação ao tumor sem lesar o tecido envolvente(12).

Tem sido investigado o seu possível papel no tratamento de pacientes em que a terapêutica local falhou, lesões de pequeno volume, sem metástases e com boa função hepática. Para tumores localizados em áreas de difícil acesso podem também ser úteis. A sua utilização também está a ser estudada em pacientes com invasão da veia cava inferior ou trombose da veia porta (12).

Terapêutica sistêmica

Pacientes com CHC avançados, metastizados ou com invasão vascular têm um mau prognóstico, com uma sobrevida média de cerca de 6 meses(45). Estes pacientes sem indicação para resseção, transplante ou terapêutica loco-regional são candidatos para uma intervenção sistêmica. (Fig. 5)

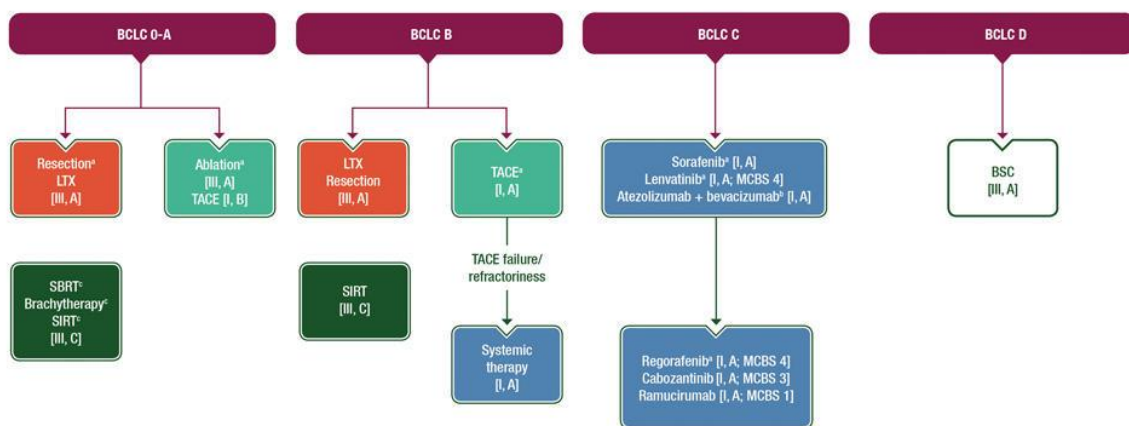
O CHC, ao invés de outras neoplasias, não responde às tradicionais modalidades de radioterapia e quimioterapia sistêmicas (15). Tem sido, ao longo dos últimos anos, desenvolvidos estudos que visam compreender melhor os mecanismos da carcinogênese hepatocelular com vista ao desenvolvimento de terapêuticas dirigidas.

As classes de agentes terapêuticos desenvolvidos consistem em anticorpos monoclonais e inibidores de pequenas moléculas, que tem como alvo a atuação nas vias moleculares alteradas que levam os hepatócitos malignos a proliferar e metastizar (15).

A maioria dos estudos realizados apresentavam repetidamente resultados negativos e durante muito tempo apenas o sorafenib foi aprovado como estratégia terapêutica do CHC por apresentar resultados benéficos em relação ao grupos placebo (45).

Hoje em dia, já foram aprovados outros fármacos como é o caso do lenvatinib, aprovado para uso de 1ª linha e do regorafenib, cabozantinib e ramucirumab aprovados para 2ª linha (46).

Recentemente surgiu uma opção terapêutica com resultados e segurança promissores e que pode revolucionar a abordagem terapêutica deste carcinoma. O IMbrave 150 consiste num estudo de fase III com pacientes com CHC irresecáveis que recebem a promissora terapêutica com atezolizumab mais bevacizumab (47).



*See table for indication constraints based on tumour burden and liver function

*Not EMA-approved

*Non-standard, alternative treatment

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; EMA, European Medicines Agency; FDA Food and Drug Administration; HCC, hepatocellular carcinoma; LTX, liver transplantation; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale;

SBRT, stereotactic body radiotherapy; SIRT, selective internal radiotherapy; TACE, transarterial chemoembolisation

Figura 5 Abordagem terapêutica do CHC, incluindo as terapêuticas sistêmicas atualmente aprovadas (Adaptado de <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-algorithm>)

Terapêuticas dirigidas

Sorafenib

O sorafenib é um inibidor da tirosina cinase, de baixo peso molecular, com elevada biodisponibilidade via oral, que atua inibindo várias vias de sinalização associadas à carcinogénese hepática, nomeadamente a via RAF/MEK/ERK através da inibição de Raf cinase e de diferentes tirosina-cinases (VEGFR2, PDGFR, recetores c-Kit) (12) (1)(48). Essencialmente atua reduzindo a angiogénese e atrasando a proliferação celular (12).

O estudo multicêntrico, randomizado e controlado de fase III (SHARP) mostrou que o sorafenib melhorou significativamente a sobrevida geral com Hazard Ratio de 0,69 (intervalo de confiança a 95%) quando comparado com o grupo placebo (49)(12)(1)(50).

Apesar dos inúmeros ensaios clínicos que testaram a eficácia e segurança de outros fármacos, como agentes citotóxicos, fármacos direcionados e imunoterapias, nenhum deles obteve resultados tão favoráveis quanto o sorafenib (51)(52). Este foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento dirigido do carcinoma hepatocelular(49)(13). Em outubro de 2007 este fármaco foi autorizado pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) e em novembro de 2007 foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) (7).

O sorafenib em monoterapia constitui o tratamento de escolha para pacientes com CHC avançado (48). É a terapêutica sistémica standard de primeira linha para o tratamento do CHC, estando indicada para pacientes com função hepática bem preservada (Child-Pugh classe A) e com tumores avançados, BCLC-C ou tumores que progridem sob terapêutica loco-regional (48). Para pacientes com Child-Pugh-B a recomendação não é clara, embora estudos de coorte tenham demonstrado um perfil de segurança semelhante, sem descompensação (48)(53).

O tratamento com sorafenib deve ser mantido até à progressão radiográfica e, após esta fase, deve ser implementado um fármaco de segunda linha, o regorafenib(48).

Foi também testada a utilização deste fármaco como adjuvante após resseção ou ablação local completa para CHC em estadios iniciais, bem como a sua utilização para CHC intermédios em combinação com a quimioembolização mas os estudos em causa não apoiam a sua utilização nestes moldes (54)(55)(56).

Lenvatinib

O lenvatinib é um inibidor multi-cinase oral que atua no recetor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR1-3), no recetor do fator de crescimento dos fibroblastos (FGFR1-4), no recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRa) e no RET e KIT(48).

Um estudo aberto, multicêntrico, de fase III mostrou maior sobrevida global dos pacientes tratados com lenvatinib em relação aos tratados com sorafenib (13.6 meses vs 12.3 meses, respetivamente) bem como maior sobrevida sem progressão da doença (7.4 meses vs 3.7 meses) (48) (57). A resposta, avaliada pelo mRECIST (modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), também foi significativamente melhor para o lenvatinib (24.1%) quando comparada com o sorafenib (9.2%) (48)(57). Em termos de segurança, este fármaco obteve resultados semelhantes ao sorafenib, porém revelou um atraso na degradação da qualidade de vida (46). O seu impacto na sobrevida em pacientes com hepatite B e altos níveis de AFP parece promissor, embora não haja, até ao momento, biomarcadores que auxiliem a escolha entre o lenvatinib e o sorafenib (46).

Foram também reportados, por Tomonari T et al., 3 casos de pacientes com CHC irressecável que, após receberem tratamento com este fármaco, tiveram regressão tumoral com conversão da abordagem terapêutica, permitindo uma posterior ressecção hepática ou ablação (58).

O lenvatinib foi aprovado pelas autoridades (japonesa, FDA e EMA) como tratamento de 1ª linha no CHC avançado e irressecável em 2018 (46).

Regorafenib

O regorafenib é um inibidor multicinase que atua a nível do VEGFR1-3, c-kit, BRAF, RET, TIE2, PDGFR e FGFR (45)(46)(59).

A eficácia do regorafenib foi demonstrada num estudo placebo-controlo, randomizado e internacional, tendo o grupo sob regorafenib obtido uma sobrevida global média de 10.6 meses em comparação com 7.8 meses do grupo placebo(46). As taxas de resposta mRECIST e de controlo de doença foram claramente maiores no grupo sob regorafenib, 11% vs 4% e 56% vs 36%, respetivamente (46).

Em 2017, a EMA e a FDA reconheceram a indicação terapêutica do regorafenib em pacientes adultos com CHC previamente tratados com sorafenib, ou seja, como segunda linha (46).

Cabozantinib

O cabozantinib é um inibidor do MET, BEGFR2/KDR, KIT, RET, FLT3 e Tie-2(60)(59).

Um estudo randomizado, duplamente cego de fase III (CELESTIAL) comparou os resultados deste fármaco com um grupo placebo, em pacientes com CHC avançado previamente tratados (61). Os resultados mostraram maior sobrevida global e sobrevida sem progressão da doença no grupo que recebeu o tratamento com cabozantinib (61).

Foi aprovado pela FDA e pela EMA como monoterapia em pacientes adultos com HCC previamente tratados com sorafenib, constituindo mais uma opção de 2ª linha (46).

Ramucirumab

O ramucirumab é um anticorpo monoclonal recombinante IgG1 que se liga especificamente ao domínio extracelular do VEGFR-2, com alta afinidade(45)(46).

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego, de fase III, em grande escala (REACH) comparou o placebo com a administração de ramucirumab como 2ª linha (após tratamento com sorafenib) não tendo obtido diferença com significância em termos de média de sobrevida global(62). Houve contudo neste estudo um subgrupo (pacientes com níveis de AFP >400 ng/ml) que obteve sobrevida global significativamente melhor com o fármaco (62).

Posteriormente foi realizado um outro estudo (REACH-2) com estas características, mas que só incluía pacientes com CHC previamente tratados com sorafenib cujos valores de AFP fossem iguais ou superiores a 400 ng/ml (63). Este estudo mostrou um ganho na média da sobrevida global com o ramucirumab, a sobrevida livre de progressão também foi significativamente melhor e a taxa de resposta não foi diferente do grupo placebo (63).

Em suma, estes resultados mostram que o ramucirumab pode ser um tratamento de segunda linha bem tolerado para pacientes com níveis elevados de AFP(63).

Atezolizumab + bevacizumab

Recentemente foram publicados resultados muito promissores de um estudo (IMBrave 150) aberto, multicêntrico, de fase III que englobou doentes com CHC irresecável, sem terapêutica prévia que receberam tratamento duplo com atezolizumab e bevacizumab(47)(64)(51). Estes fármacos individualmente não demonstraram eficácia muito relevante, mas o seu sucesso em conjunto assenta no facto do CHC ser um tumor hipervasculoso com expressão elevada de VEGF e PD-L1, e portanto ser benéfica a combinação de um inibidor da angiogénese com um inibidor do PD-L1 no seu tratamento (64).

O IMBrave 150 foi o primeiro estudo positivo de fase III que mostrou um benefício clinicamente significativo na sobrevida global em relação ao fármaco de primeira linha, o sorafenib (64).

Esta combinação terapêutica poderá mudar o paradigma de atuação nesta neoplasia, pois tem potencial para se tornar o tratamento de primeira linha (64).

Um outro estudo (IMBrave 050) está atualmente a fazer a comparação da sobrevida de doentes com alto risco de recorrência após ressecção curativa ou ablação em doentes sob esta terapêutica ou em vigilância ativa (65).

Imunoterapia

A imunoterapia parece ser uma perspetiva interessante para este tipo de carcinoma, uma vez que, a supressão imune ocorre com o aumento das citocinas imunossupressoras e diminuição das citocinas ativadoras imunes, pois a inflamação crónica hepática cria um microambiente favorável à exaustão das células T e à evasão imunológica (45). Várias moléculas reguladoras dos imuno-checkpoints estão desreguladas no CHC, como é exemplo o PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, KIR e LAG3(45). A ligação PD-1/PDL-1 é um importante mecanismo de escape tumoral, porque bloqueia a transdução do sinal do recetor de células T, induzindo a sua depleção(45). O bloqueio desta pode incrementar a resposta imune anti tumoral, por diminuir a depleção das células T (45).

O nivolumab o pembrolizumab obtiveram excelentes resultados em fases precoces de estudos (fase I e III) no que diz respeito ao perfil de segurança e respostas a longo prazo em primeira e segunda linha (46).

Terapêuticas combinadas

Atualmente encontra-se em investigação a combinação da imunoterapia com outras modalidades terapêuticas como por exemplo a combinação de: (51)

- Anticorpos PD-1/PD-L1 com anticorpos CTLA-4;
- Imunoterapia com terapêuticas loco-regionais;
- Imunoterapia com terapêuticas moleculares direcionadas.

Pensa-se que os inibidores dos imuno-checkpoints possam aumentar a sobrevivência a longo prazo dos pacientes com CHC e aumentar a resposta à terapêutica (51). A elevada eficácia da combinação destes inibidores dos imuno-checkpoints com outras terapêuticas permite ter esperança na cura total deste carcinoma (51).

Conclusão

O carcinoma hepatocelular é uma patologia cujas taxas de incidência e mortalidade são bastante significativas.

O seu diagnóstico continua a ser um dos principais problemas por ser, na sua maioria, tardio impedindo que seja tratado em fases iniciais da sua evolução. Este facto deve-se maioritariamente a tratar-se de uma neoplasia silenciosa ou minimamente sintomática.

Neste sentido, é de extrema importância fazer um maior controlo dos principais fatores de risco que levam a descompensação hepática e cirrose para evitar a evolução para esta patologia, ou mesmo tornar mais favorável o seu prognóstico quando presente.

A abordagem dos pacientes que sofrem desta neoplasia tem sofrido alterações ao longo dos anos e continua em atualização constante. Essencialmente temos três formas de subdividir a terapêutica atualmente aplicável: os que beneficiam de uma terapêutica cirúrgica, os adequados a uma abordagem loco-regional e aqueles em que a terapêutica sistémica é a escolha.

Em termos cirúrgicos, as técnicas de ressecção tem tido uma enorme evolução, permitindo cada vez mais, utilizar técnicas menos invasivas e mais eficazes, nomeadamente através do recurso à marcação da área a ressecar e dos vasos em causa. Idealmente os carcinomas deveriam ser diagnosticados numa fase em que sejam ressecáveis, pois esta abordagem tem altas taxas de sucesso.

O transplante de órgão continua a ter um papel crucial, por ser a única forma de garantir a cura por evitar a recorrência da doença por micrometástases ocultas, embora sejam necessários cumprir critérios para a possibilidade de efetuar esta terapêutica o que muitas vezes não acontece. A principal limitação é a falta de órgãos tendo como consequência a permanência dos doentes em listas de espera com possível agravamento e evolução da neoplasia.

A abordagem loco-regional foi a que mais modificou o panorama do tratamento do CHC nos últimos tempos. Existem uma multiplicidade de técnicas de ablação e embolização que permitem ter indicações várias no CHC, quer em termos de tratamento, quer principalmente para downstaging tumoral permitindo a aplicação de terapêuticas seriadas com vista à melhor erradicação deste carcinoma.

Nos CHC irrecutíveis, o número de terapêuticas sistémicas encontra-se em crescimento contínuo com uma possibilidade de obtenção de resultados cada vez melhores e aumetando o leque de escolhas terapêuticas a oferecer a cada doente.

Múltiplos estudos decorrem atualmente para verificar a eficácia, comparar resultados entre vários fármacos e até entre abordagens. Nomeadamente surgem agora excelentes

resultados no estudo IMBrave que possivelmente vão ser cruciais para uma total revolução na abordagem desta neoplasia.

Estuda-se atualmente a possibilidade de combinação de várias modalidades terapêuticas que podem, caso se encontrem resultados favoráveis, alterar completamente as indicações de procedimento até agora praticadas, podendo inclusivamente servir como terapêuticas adjuvantes e neo-adjuvantes de uma resseção ou ablação.

Adicionalmente, o aumento do conhecimento desta doença e das ofertas terapêuticas vai certamente conduzir a um tratamento cada vez mais adequado e direcionado ao doente em causa, traduzindo a esperança de um significativo aumento das taxas de cura e do prognóstico associado.

Referências Bibliográficas

1. Dhir M, Melin AA, Douaiher J, Lin C, Zhen WK, Hussain SM, et al. A review and update of treatment options and controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2016;263(6):1112–25.
2. Colombo M, Raoul J-L, Lencioni R, Galle PR, Zucman-Rossi J, Bañares R, et al. Multidisciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;25(6):639–51.
3. Knox JJ, Cleary SP, Dawson LA. Localized and systemic approaches to treating hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun;33(16):1835–44.
4. Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int*. 2019 Mar;13(2):125–37.
5. Brito AF, Abrantes AM, Tralhão JG, Botelho MF. Targeting hepatocellular carcinoma: What did we discover so far? *Oncol Rev*. 2016;10(2):47–53.
6. Cauchy F, Fuks D, Belghiti J. HCC: current surgical treatment concepts. *Langenbeck's Arch Surg*. 2012 Jun;397(5):681–95.
7. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):908–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
8. Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016;8(9):421–38.
9. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):514–24.
10. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(4):835–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.041>
11. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: Clinical frontiers and perspectives. *Gut*. 2014;63(5):844–55.
12. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH,

- SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11):511.e1-511.e22.
13. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol* [Internet]. 2016;25(2):74–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2016.03.002>
 14. Wörns MA, Galle PR. Future perspectives in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2010;42(SUPPL. 3):S302–9.
 15. I. Marks E, S. Yee N. Molecular Genetics and Targeted Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2015;16(1):53–70.
 16. Addissie BD, Roberts LR. Classification and Staging of Hepatocellular Carcinoma: An Aid to Clinical Decision-Making. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015;19(2):277–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.011>
 17. Takayama T. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Apr;41(4):447–54.
 18. Akoad ME, Pomfret EA. Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015 May;19(2):381–99.
 19. Padhya KT, Marrero JA, Singal AG. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 May;29(3):285–92.
 20. Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, et al. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma—A multidisciplinary approach. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1–24.
 21. Jiao S, Li G, Zhang D, Xu Y, Liu J, Li G. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma, do we have an answer? A meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 Aug;80:243–55.
 22. Wu X, Li B, Qiu J, Shen J, Zheng Y, Li Q, et al. Hepatectomy Versus Hepatectomy With Lymphadenectomy in Hepatocellular Carcinoma: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Jul;49(6):520–8.
 23. De Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56(SUPPL. 1):75–87.
 24. Proneth A, Zeman F, Schlitt HJ, Schnitzbauer AA. Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and metaanalysis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):3096–107.
 25. Mancuso A, Perricone G. Hepatocellular Carcinoma and Liver Transplantation: State of the Art. *J Clin Transl Hepatol*. 2014 Sep;2(3):176–81.

26. Biolato M, Marrone G, Miele L, Gasbarrini A, Grieco A. Liver transplantation for intermediate hepatocellular carcinoma: An adaptive approach. *World J Gastroenterol*. 2017;23(18):3195–204.
27. Chong CCN, Lee KF, Cheung SYS, Chu CCM, Fong AKW, Wong J, et al. Prospective double-blinded randomized controlled trial of Microwave versus RadioFrequency Ablation for hepatocellular carcinoma (McRFA trial). *HPB (Oxford)*. 2020 Aug;22(8):1121–7.
28. Azab M, Zaki S, El-Shetey AG, Abdel-Moty MF, Alnoomani NMG, Gomaa AA, et al. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection in patients with hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol [Internet]*. 2011 Sep;12(3):113–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687197911000785>
29. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu K-Q, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1579–90.
30. Huang J, Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Yan L, Wu H, Chen Z, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma in Childs A cirrhotics-a retrospective study of 1,061 cases. *J Gastrointest Surg*. 2011 Feb;15(2):311–20.
31. Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, Scognamiglio U, Farella N, Mariniello A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: an Italian randomized controlled trial. *Anticancer Res*. 2011 Jun;31(6):2291–5.
32. Kamal A, Elmoety AAA, Rostom YAM, Shater MS, Lashen SA. Percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for management of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Jun;10(3):562–71.
33. Kang TW, Lim HK, Cha DI. Percutaneous ablation for perivascular hepatocellular carcinoma: Refining the current status based on emerging evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2018;24(47):5331–7.
34. Sartori S, Tombesi P, Di Vece F. Radiofrequency, microwave, and laser ablation of liver tumors: time to move toward a tailored ablation technique? *Hepatoma Res*. 2015;1(2):52.
35. Sartori S, Di Vece F, Ermili F, Tombesi P. *c. World J Radiol*. 2017;9(3):91.
36. Hu KQ. Advances in clinical application of cryoablation therapy for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumor. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(10):830–6.

37. Delhaye C, Hendlisz A, Vouche M. Update on transarterial approaches to locoregional treatment in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(4):339–45.
38. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CR De, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(6):1330–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.008>
39. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Oct;35(5):1119–28.
40. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(2):464–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.07.012>
41. Seinstra BA, Defreyne L, Lambert B, Lam MGEH, Verkooijen HM, van Erpecum KJ, et al. Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012 Aug;13:144.
42. Reiner CS, Morsbach F, Sah B-R, Puipe G, Schaefer N, Pfammatter T, et al. Early treatment response evaluation after yttrium-90 radioembolization of liver malignancy with CT perfusion. *J Vasc Interv Radiol.* 2014 May;25(5):747–59.
43. Gabr A, Kallini JR, Lewandowski RJ, Salem R. Fluoroscopic Radiation Exposure in Chemoembolization and Radioembolization: Results from a Prospective Randomized Study. Vol. 28, *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR.* United States; 2017. p. 1272–3.
44. Chauhan N, Bukovcan J, Boucher E, Cosgrove D, Edeline J, Hamilton B, et al. Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2018 Aug;7(8):e11234.
45. Lee SJ, Lim HY. Hepatocellular carcinoma treatment: a comparative review of emerging growth factor receptor antagonists. *Expert Opin Emerg Drugs* [Internet]. 2017;22(2):191–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14728214.2017.1330886>
46. Raoul J-L, Frenel J-S, Raimbourg J, Gilibert M. Current options and future possibilities for the systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncol.*

- 2019;6(1):HEP11.
47. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–905.
 48. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(1):182–236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
 49. Chen A, Li S, Yao Z, Hu J, Cao J, Topatana W, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization to sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;
 50. 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* [Internet]. 2009;10(1):25–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7)
 51. Kudo M. Immuno-Oncology Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Ongoing Trials. *Liver Cancer*. 2019;8(4):221–38.
 52. Bode AM, Dong Z. Recent advances in precision oncology research. *npj Precis Oncol*. 2018;2(1).
 53. Kim JE, Ryoo 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(5):1285–90.
 54. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(13):1344–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9)
 55. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;2(8):565–75. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30156-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30156-5)
 56. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The

- SPACE trial. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(5):1090–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.012>
57. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10126):1163–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
 58. Tomonari T, Sato Y, Tanaka H, Tanaka T, Taniguchi T, Sogabe M, et al. Conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma after lenvatinib: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(42):e22782.
 59. Ribeiro de Souza A, Reig M, Bruix J. Systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma: the search of new agents to join sorafenib in the effective therapeutic armamentarium. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(14):1923–36.
 60. Qi X-S, Guo X-Z, Han G-H, Li H-Y, Chen J. MET inhibitors for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A review. *World J Gastroenterol*. 2015 May;21(18):5445–53.
 61. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryou B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63.
 62. Zhu AX, Park JO, Ryou BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):859–70.
 63. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(2):282–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
 64. Vogel A, Saborowski A. Current strategies for the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2020;82:101946. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101946>
 65. Hack SP, Spahn J, Chen M, Cheng AL, Kaseb A, Kudo M, et al. IMbrave 050: A Phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation. *Futur Oncol*. 2020;16(15):975–89.

