

Tratamento local do carcinoma hepatocelular como ponte para o transplante hepático

Local therapy for hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation

ALEXANDRE COUTINHO TEIXEIRA DE FREITAS, TCBC-PR¹; JOSIANE MOURÃO DIAS²; MÔNICA BEATRIZ PAROLIN³; JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS¹; JÚLIO CEZAR ULI CELHO, TCBC-PR⁴

R E S U M O

Objetivo: Analisar os resultados da terapia local pré-operatória em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático. **Métodos:** Foram analisados os prontuários dos pacientes adultos submetidos a transplante hepático cadavérico e *intervivos* no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período entre janeiro de 2002 e agosto de 2007. Foram incluídos no estudo os portadores de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular diagnosticado pelos critérios da EASL (*European Association for the Study of the Liver*). Foram analisados o número e o diâmetro dos nódulos neoplásicos antes e após a terapia local e na análise do explante, o número de sessões de terapia local e sua duração. Após o estabelecimento do diagnóstico de carcinoma hepatocelular os pacientes foram submetidos à terapia local com alcoolização. **Resultados:** Foram analisados 22 pacientes portadores de 31 nódulos neoplásicos com diâmetro médio de $28,8 \pm 12$ mm. Após as sessões de terapia local foram detectados 29 nódulos neoplásicos com diâmetro médio de $24,6 \pm 12$ mm, sem diferença em relação ao observado antes do tratamento e todos dentro dos critérios de Milão. Foram realizados 17 transplantes cadavéricos e cinco transplantes *intervivos*. A análise do explante demonstrou seis casos fora dos critérios de Milão. Dezesesseis casos estavam dentro dos critérios de Milão com 14 nódulos neoplásicos com diâmetro médio de 30 ± 14 mm, sem diferença em relação ao observado no diagnóstico e após a terapia local. **Conclusão:** A terapia local para o carcinoma hepatocelular com alcoolização e quimioembolização permitiu o controle parcial da evolução da doença considerando-se os critérios de Milão em pacientes em lista de espera para transplante hepático. Ocorreram diferenças significativas em relação aos critérios de Milão entre os exames de imagem pré-operatórios e a análise do explante.

Descritores: Transplante de fígado. Carcinoma hepatocelular/terapia. Cirrose hepática.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o carcinoma hepatocelular ocupa o 7º lugar como causa de óbito relacionado a neoplasia nos Estados Unidos¹. Trata-se de doença intimamente relacionada com a infecção pelos vírus da hepatite B e C. Nos Estados Unidos, a incidência de carcinoma hepatocelular aumentou 71% entre as décadas de 70 e 80, período esse em que houve aumento da incidência de hepatite C^{2,3}. Pacientes cirróticos portadores de carcinoma hepatocelular são freqüentemente tratados através do transplante hepático, com potencial de cura para ambas as doenças^{1,4}.

A maior limitação é a falta de órgãos para o transplante. Nos portadores de cirrose hepática com carcinoma hepatocelular ocorre aumento progressivo do número e do diâmetro dos nódulos enquanto os pacientes aguardam em lista de espera. Como fator complicador, o número e o diâmetro dos nódulos são parâmetros utilizados como critérios de inclusão ou exclusão para a realização do transplante. O critério de Milão é o mais aceito na literatura para a realização de transplante hepático na vigência de

carcinoma hepatocelular^{5,6}. O transplante está indicado na presença de nódulo único com até 50 mm de diâmetro ou na presença de até três nódulos com diâmetro de até 30 mm cada um^{5,6}. A terapia local dos nódulos neoplásicos com alcoolização, quimio-embolização, ablação por radiofrequência, entre outras, pode diminuir a progressão da doença, enquanto o paciente aguarda o transplante⁷.

O objetivo desse estudo é analisar os resultados da terapia local com alcoolização e quimioembolização em portadores de cirrose e carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático em termos do tamanho e do diâmetro dos nódulos. Também comparar os resultados dos achados de exames de imagem no período pré-operatório com os achados observados na análise do explante.

MÉTODOS

Foram incluídos os pacientes portadores de cirrose e carcinoma hepatocelular dentro dos critérios de Milão submetidos a transplante hepático cadavérico e *intervivos*

Trabalho realizado no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná- Curitiba – PR-BR.

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná- Curitiba – PR-BR. 2. Monitora da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade Federal do Paraná - Curitiba – PR-BR. 3. Médica hepatologista do Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná- Curitiba – PR-BR. 4. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná- Curitiba – PR-BR.

a) para nódulos maiores que 20 mm, através da associação de dois exames de imagem – tomografia, ressonância magnética ou arteriografia – demonstrando hiper-vascularização arterial no nódulo ou um exame de imagem demonstrando hiper-vascularização arterial associado à alfa-feto proteína maior que 400 mg/L; b) para nódulos entre 10 e 20 mm, através de biópsia hepática guiada. Nos casos com resultado negativo para malignidade os pacientes foram submetidos a seguimento com exames de imagem; c) para nódulos menores que 10 mm, seguimento com exames de imagem^{8,9}. com a finalidade de controle do crescimento neoplásico conforme a tabela 1.

A alcoolização foi realizada através de uma ou duas injeções de etanol estéril a 95% guiado por ultra-sonografia. O volume injetado foi determinado de acordo com a perfusão do etanol pelo nódulo. As sessões foram realizadas semanalmente até que a lesão adquirisse aspecto necrótico ao exame de imagem. A quimioembolização foi realizada através de punção da artéria femoral e cateterização seletiva de ramos da artéria hepática comum. Para o procedimento foi usada solução contendo 15mg de mitomicina c e 10ml de lipiodol. Após a injeção da solução quimioterápica foi realizada embolização do vaso até a parada do fluxo sanguíneo para o nódulo com esponja de álcool polivinílico (partículas de 400 a 500µ).

Após a terapia local os pacientes foram seguidos com dosagem de alfa-fetoproteína a cada 30 dias e exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) a cada três meses. Sucesso na terapia local foi considerado quando se observou estabilização e/ou redução do diâmetro e do número dos nódulos.

Foram transplantados somente pacientes diagnosticados com doença precoce: nódulo único até 50 mm de diâmetro ou até três nódulos com até 30 mm cada um^{5,6}. Não foram utilizados critérios expandidos para indicação de transplante hepático. Foram excluídos do estudo os pacientes com dados incompletos no prontuário.

As seguintes informações foram coletadas dos pacientes selecionados: sexo, idade, etiologia da cirrose e classificação de Child-Pugh e score do MELD no momento do transplante. Em relação ao carcinoma hepatocelular foram analisados os níveis de alfa-feto proteína e o número, o maior diâmetro e a localização dos nódulos nos exames de imagem antes da realização de terapia local. Nos pacientes submetidos a mais de um exame de imagem foi considerado o com maior número de nódulos e com maior diâmetro. Em relação à terapia local foi analisado a técnica

utilizada, o número de sessões e o tempo decorrido entre o primeiro e o último ciclo. Após o término da terapia local foram analisados o número e o maior diâmetro dos nódulos nos primeiros exames de imagem de controle após o sucesso da terapia local. Também foi analisado o tempo decorrido entre os exames de imagem realizados antes e depois do sucesso das sessões de terapia local. Foi realizada comparado o diâmetro dos nódulos antes e depois do sucesso da realização da terapia local.

Em relação ao transplante foi determinado o intervalo de tempo entre sua realização e a obtenção dos primeiros exames de imagem antes da terapia local. Também foi obtido o intervalo de tempo entre a realização do último exame de imagem depois da terapia local e o transplante. No exame patológico do explante foi analisado o número e o diâmetro dos nódulos, o tipo histológico pela classificação de Edmondson-Steiner e a presença de invasão capsular e angiolímfática. Foi realizada comparação entre o número e o diâmetro dos nódulos observados no exame patológico do explante e nos exames de imagem antes e depois da terapia local.

Para comparação entre o diâmetro dos nódulos nos exames de imagem e na análise patológica do explante foi utilizado o teste t de Student. Foi considerado o nível de significância de 5% (p<0,05).

RESULTADOS

Inicialmente foram analisados 29 pacientes com o diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Sete foram excluídos devido a dados incompletos no prontuário. Foram incluídos no estudo 22 pacientes cujas características estão evidenciadas na tabela 2.

Foram diagnosticados 31 nódulos (média de 1,4 nódulos por paciente) com diâmetro médio de 28,8±12 mm; o menor com 10 mm e o maior com 50 mm (Tabela 3). O número de nódulos detectados em cada paciente está representado na Tabela 3. A detecção dos nódulos foi realizada por tomografia abdominal ou por ressonância magnética em todos os casos. Quatro nódulos apresentaram diâmetro inferior a 10 mm. Em dois casos foram detectados em conjunto com nódulos maiores do que 20 mm e não foram biopsiados. Nos dois casos em que os nódulos eram únicos eles foram biopsiados e o diagnóstico de carcinoma hepatocelular foi confirmado. O nível médio de alfa-feto proteína foi de 129±142 ng/ml. Foram realizadas 50

Tabela 1 – Critérios de indicação para alcoolização e para quimioembolização nos pacientes com carcinoma hepatocelular.

Tratamento	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Quimioembolização	Child A ou B	Child C Trombose de veia porta Anomalias arteriais
Alcoolização	-	Ascite Localização crítica do nódulo

Tabela 2 – Características dos pacientes com carcinoma hepatocelular incluídos no estudo.

Idade média	51,2 anos
Sexo (n)	
Masculino	21
Feminino	1
Etiologia da cirrose (n)	
Hepatite C	12
Hepatite B	6
Álcool	2
Hepatite C + álcool	1
Cirrose biliar secundária	1
Child-Pugh (n)	
A	8
B	14
Pontuação MELD	13,4 ± 4

sessões de terapia local: 21 alcoolizações e 29 quimioembolizações. Treze pacientes realizaram apenas uma sessão, três pacientes realizaram duas sessões, dois pacientes realizaram quatro sessões e os quatro pacientes restantes realizaram três, cinco, sete e oito sessões. O menor intervalo entre as sessões de quimioembolização foi de 57 dias e o maior de 1118 dias. O intervalo médio entre a primeira e a última sessão foi de 446,7±437 dias. O intervalo entre as sessões de alcoolização foi de sete dias. Um dos pacientes submetidos a duas sessões de terapia local foi inicialmente submetido à ressecção do segmento VI do fígado seguida de duas sessões de quimioembolização devido à recidiva da neoplasia no segmento VII.

Os exames de imagem de controle, após a terapia local, foram realizados em média 436±450 dias após os exames de imagem iniciais. Os controles foram realizados por tomografia abdominal ou por ressonância magnética em todos os casos. Todos os pacientes apresentaram sucesso com a terapia local. Os exames de controle de-

monstraram 29 nódulos neoplásicos (média de 1,4 nódulos por paciente) e três nódulos não neoplásicos (dois de aspecto regenerativo e um cicatricial). O número de nódulos e o diâmetro médio estão representados na tabela 3. O diâmetro médio dos nódulos neoplásicos foi de 24,6±12 mm; o menor com 10 mm e o maior com 50 mm. O diâmetro médio dos nódulos aos exames de imagem foi igual antes e após a realização de terapia local (Tabela 3).

Em cinco casos foi realizado transplante *intervivos* e em 17 casos transplante cadavérico. O intervalo entre os primeiros exames de imagem e o transplante foi em média de 415,2±453 dias. O intervalo entre a última sessão de terapia local e o transplante foi em média de 73,3±38 dias. O intervalo entre os últimos exames de imagem e o transplante foi em média de 63,8±43 dias.

A análise do explante demonstrou seis casos com nódulos que excediam os critérios de Milão: quatro fígados com mais do que três, um fígado com nódulo único de 60 mm e um fígado com nódulo único de 65 mm. Os exames de imagem após a última sessão de terapia local, quando foi considerada a obtenção de sucesso no tratamento, demonstraram que esses pacientes estavam dentro dos critérios. Nos quatro fígados com múltiplos nódulos, foi demonstrado somente um nódulo em três casos com diâmetro do nódulo de 10, 28 e 40 mm respectivamente e dois nódulos em um caso com diâmetro de 30 e 35 mm. Nos fígados com nódulos de 60 e de 65 mm os exames de imagem demonstraram nódulos com 40 e 50 mm respectivamente.

A análise do explante demonstrou 16 casos dentro dos critérios de Milão com 19 nódulos: 14 neoplásicos e cinco nódulos necróticos envoltos por fibrose. Em 12 casos foi identificado nódulo neoplásico único, em três casos nódulo não neoplásico único e em um caso quatro nódulos, dois neoplásicos e dois não neoplásicos. O diâmetro médio dos nódulos neoplásicos foi de 30±14 mm. O número de nódulos neoplásicos detectado em cada paciente e o diâmetro médio estão representados na tabela 3.

Tabela 3 – Número e diâmetro dos nódulos neoplásicos antes da terapia local, após a terapia local e na análise do explante.

	Antes da terapia local	Após a terapia local	Explante	p
Número de casos com:				
1 nódulo/fígado	15	16	15	
2 nódulos/fígado	5	4	2	-
3 nódulos/fígado	2	1	-	
4 nódulos/fígado	-	-	1	
5 nódulos/fígado	-	1+	-	
Múltiplos nódulos/fígado				
Total de nódulos	31	32	23*	-
Neoplásicos	31	29	18	
Não neoplásicos	-	3	5	
Diâmetro médio (mm)	28 ± 12	24,6 ± 12	30 ± 14*	0,09 ⁺ 0,3 [#] 0,1 ⁺⁺

*Dois nódulos necróticos; *excluídos os quatro casos que apresentaram múltiplos nódulos; *comparação entre diâmetro médio antes e depois da terapia local; #comparação entre diâmetro médio antes da terapia local e o explante; **comparação entre o diâmetro médio após a terapia local e o explante.

O diâmetro médio dos nódulos neoplásicos analisados no explante, exceto os quatro pacientes com múltiplos nódulos, foi igual ao diâmetro médio observado nos primeiros exames de imagem antes da terapia local e também igual ao diâmetro médio observado nos exames após a terapia local conforme a tabela 3.

Dos 19 fígados com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma hepatocelular no explante, dois foram descritos como grau I da classificação de Edmondson-Steiner, 15 casos como grau II e dois casos como grau III. Nenhum caso demonstrou invasão capsular; invasão angiolímfática foi observada em quatro casos.

DISCUSSÃO

Diversos estudos têm demonstrado os bons resultados do transplante hepático no tratamento de cirrose hepática associada a carcinoma hepatocelular. Atualmente é considerado o procedimento de escolha devido a sua capacidade de resolução das duas doenças¹⁰. A sobrevida em um ano varia de 70 a 90% e a sobrevida em cinco anos de 49% a 75%^{5,11-15}. No entanto, na década de 80 a sobrevida em cinco anos era inferior a 40% e a taxa de recorrência variava de 32 a 54%^{11,16}. Nessa época, os critérios para indicação de transplante em portadores de carcinoma hepatocelular eram mais amplos, o que gerou resultados ruins em termos de sobrevida. Porém, quando os tumores eram descobertos incidentalmente na análise do explante a sobrevida era semelhante aos não portadores de carcinoma hepatocelular¹⁷. Isso estimulou a criação de critérios para a indicação do procedimento. Atualmente, a indicação mais aceita é restrita a pacientes com doença precoce segundo os critérios de Milão: nódulo único até cinco centímetros de diâmetro ou até três nódulos com até três centímetros cada um^{5,6,14}. Segundo dados da UNOS (*United Network of Organ Sharing*), a sobrevida em um ano de portadores de carcinoma hepatocelular dentro dos critérios de Milão é igual a de não-portadores de carcinoma¹⁸. Em 781 pacientes cirróticos portadores de doença maligna a sobrevida em um ano foi de 82,9% e em 969 pacientes portadores de cirrose hepática colestática foi de 84,8%. No entanto, a sobrevida em longo prazo apresenta resultados não tão animadores. A sobrevida em cinco anos de 1409 portadores de cirrose e doença maligna foi de 58,8%, significativamente menor que a sobrevida de 73,8% observada em 2823 pacientes portadores de cirrose de origem colestática.

Atualmente utiliza-se o MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) como critério de distribuição de enxertos hepáticos. Esse sistema prevê urgência maior em realizar o transplante conferindo pontuação extra aos portadores de carcinoma hepatocelular, o que diminui o tempo em lista de espera e limita a progressão da doença. Até recentemente os critérios de alocação privilegiavam os receptores pela ordem de inscrição na lista de espera. Nessa situação o risco de progressão do carcinoma hepatocelular, ultrapassando-se os critérios de Milão, varia de 20 a 50%^{8,13}.

Nos Estados Unidos o MELD é utilizado há mais tempo e houve elevação de 3,1% para 22,2% no número de transplantes em portadores de carcinoma hepatocelular¹⁹.

Além da adoção do MELD como critério para alocação de órgãos, a terapia local dos nódulos é outro artifício com o objetivo de evitar a progressão do tumor além dos critérios de Milão, o que inviabilizaria o transplante. Nesse estudo o intervalo entre o diagnóstico do carcinoma hepatocelular e o transplante foi longo, em média de 415,2±453 dias. Apesar desse longo intervalo de tempo, os exames de imagem após a realização da terapia local não demonstraram diferenças significativas em termos do número e do diâmetro dos nódulos e os exames de imagem realizados em média 63,8 dias antes do transplante mostravam que todos os pacientes estavam dentro dos critérios de Milão.

Esses resultados deram uma falsa impressão de controle da evolução dos tumores até a realização do transplante. Entretanto a análise do explante demonstrou progressão da doença, excedendo os critérios de Milão, em 27,2% dos pacientes (seis casos). Em dois casos apesar dos exames de imagem demonstrarem nódulos únicos de 40 e 50 mm, o diâmetro dos nódulos eram de 60 e 65 mm de diâmetro respectivamente no explante. Nos outros quatro casos a discrepância observada foi ainda maior. A análise do explante demonstrou múltiplos nódulos e os exames de imagem antes do transplante demonstraram somente um nódulo em três casos e dois nódulos em um caso.

A ressonância magnética e a tomografia apresentam limitações para detecção e diferenciação entre nódulos displásicos, nódulos de regeneração e carcinoma hepatocelular^{20,21}. Isso ocorre principalmente nas lesões com diâmetro inferior a 20 mm^{20,21}. Segundo os critérios da EASL, nódulos com diâmetro entre 10 e 20 mm dever ser submetidos a biópsia devido a limitação dos exames de imagem no diagnóstico⁹. Vários estudos demonstram essa limitação técnica dos exames de imagem para realização do estadiamento do carcinoma hepatocelular^{14,22-24}. Em 20 a 30% dos casos a estimativa relacionada ao número e ao diâmetro dos nódulos é falsa. Nesse estudo, nos quatro casos com múltiplos nódulos, a possibilidade dos mesmos não terem sido detectados devido a uma limitação técnica dos exames de imagem é a mais provável visto que o intervalo até o transplante não foi longo. Isso reduz a possibilidade de desenvolvimento dos outros nódulos nesse curto intervalo de tempo. Nos dois casos em que a análise do explante demonstrou nódulos únicos com diâmetro superior a 50 mm deve-se considerar a possibilidade de crescimento real dos mesmos. O intervalo de tempo entre os exames e o transplante foi suficiente para o crescimento. Alguns estudos referem um tempo que varia de 1 a 19 meses para o nódulo dobrar de diâmetro; em média considerava-se um tempo de quatro a seis meses²⁵⁻²⁷.

O transplante hepático para tumores que excedem os critérios de Milão, ou que utilizam critérios expandidos, ainda é controverso na literatura médica. Nesses casos devem ser consideradas duas situações: os tumores fora dos critérios no momento do transplante e os tumores inici-

almente fora dos critérios, mas que apresentaram redução do estadiamento após a terapia local alcançando os critérios de Milão. O estudo de Mazzaferro e colaboradores, segundo o qual os critérios de Milão foram estabelecidos, mostra sobrevida de 75% em quatro anos e 8% de probabilidade de recorrência¹⁴. Treze pacientes foram transplantados fora dos critérios devido a estimativa falsa do diâmetro ou do número dos nódulos nos exames de imagem pré-operatórios e apresentaram probabilidade de recorrência de 41%. Em 2001 o grupo da Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF) demonstrou em um estudo de coorte que uma modesta expansão dos critérios de Milão não modifica a sobrevida²⁸. Baseado nesse estudo foi proposto os critérios da UCSF: lesão única com diâmetro menor ou igual a seis centímetros e meio; duas ou três lesões com diâmetro menor ou igual a quatro centímetros e meio cada uma, não excedendo um diâmetro total de oito centímetros. Sessenta pacientes incluídos nessa situação apresentaram sobrevida em um e em cinco anos de 90% e 75% respectivamente. Diversos outros autores apresentaram resultados semelhantes aos critérios de Milão em termos de sobrevida utilizando os critérios da UCSF²⁹⁻³³. Outros critérios expandidos foram propostos além dos critérios da UCSF. Um estudo europeu recomenda o transplante nos caso de lesão única com diâmetro menor ou igual a seis centímetros ou até três tumores com diâmetro menor ou igual a cinco centímetros³⁴. Outro recomenda o transplante independente do diâmetro do tumor, mas baseado no grau de diferenciação tumoral³⁵.

O principal argumento contra a utilização dos critérios expandidos é a ausência de estudos randomizados

controlados ou meta-análises. Nos países desenvolvidos a incidência de carcinoma hepatocelular é baixa, o que dificulta a sua realização. Aproximadamente 80 estudos randomizados controlados foram publicados nessa área^{36,37}. Nenhum desses estudos engloba mais do que 1000 pacientes, a melhor fonte de evidência, ou refere-se aos critérios expandidos. Isso não permite a utilização dos critérios expandidos como tratamento padrão. Por definição, o tratamento padrão é aquele que comprovadamente, através de estudos clínicos apropriados, promova benefícios consistentes e que por isso faça parte de consensos desenvolvidos por sociedades científicas^{9,38}. Em relação aos critérios de Milão, eles já foram validados em mais de 1000 pacientes transplantados segundo os registros da UNOS¹⁸. Atualmente é considerado o padrão ouro em relação à indicação de transplante no carcinoma hepatocelular³⁹. Diversos grupos ainda argumentam que a dificuldade de estadiamento pré-operatório com os exames de imagem em 20 a 30% dos casos é um fator que indica a necessidade de precaução em relação ao uso dos critérios expandidos^{24,40-42}. Com o critério de Milão haveria uma margem de segurança contra a estimativa falsa a respeito do número e do diâmetro dos tumores.

A terapia local para o carcinoma hepatocelular com alcoolização e quimioembolização nos pacientes em lista de espera para transplante hepático permitiu o controle parcial da evolução da doença em termos do número e do diâmetro dos nódulos considerando-se os critérios de Milão. Ocorreram diferenças significativas em relação aos critérios de Milão entre os exames de imagem pré-operatórios e a análise do explante.

A B S T R A C T

Objective: To analyze the results of pre-operative local therapy for hepatocellular carcinoma in patients who were subjected to liver transplantation. **Methods:** Cadaveric and living-related liver transplants done in cirrotic patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria were included. The nodules were analyzed according to its number and diameter before and after the institution of the local therapy and on the explant evaluation. **Results:** 22 patients with 31 nodules that measured 28.8±12 mm in diameter were included. They were subjected to 21 sessions of percutaneous ethanol injection and 29 sessions of transarterial chemoembolization. After the local therapy, 29 nodules that measured 24.6±12 mm in diameter were detected. All of them were within the Milan criteria and there was no difference compared to the diameter before the treatment. The patients were subjected to 17 cadaveric and 5 living-related liver transplantations. In six cases the tumors exceeded the Milan criteria on the explant evaluation: 4 due to its number and 2 due to its diameter. Sixteen cases were within the criteria and there were 14 neoplastic nodules with 30±14 mm in diameter. In these cases no difference was observed compared to the diameter before and after the local therapy. **Conclusion:** Local therapy for hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection and transarterial chemoembolization partially controlled tumor evolution considering the Milan criteria in patients waiting for liver transplantation. Significant differences were observed in terms of the Milan criteria on pre-operative examination compared to the explant evaluation.

Key words Liver transplantation. Carcinoma, hepatocellular/therapy. Liver cirrhosis.

REFERÊNCIAS

1. 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(4):918-28.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999; 340(10):745-50.
3. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993; 18(1):47-53.

4. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology*. 1992; 15(5):948-63.
5. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 1999; 19(3):311-22.
6. Mor E, Kasper RT, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1998; 129(8):643-53.
7. 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(6): 688-701; discussion 701-3.
8. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996; 111(4):1018-22.
9. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*. 2001; 35(3):421-30.
10. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003; 362(9399):1907-17.
11. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama Y, Demetris AJ, Todo S et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 1991; 214(3):221-8.
12. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrman 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(5):1080-6.
13. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999; 30(6):1434-40.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334(11):693-9.
15. Yoo HY, Thuluvath PJ. Short-term postliver transplant survival after the introduction of MELD scores for organ allocation in the United States. *Liver Int*. 2005; 25(5):536-41.
16. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg*. 1991; 15(2):270-85.
17. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg*. 1985; 202(4):401-7.
18. United Network for Organ Sharing. 2006 OPTN / SRTR Annual Report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. [serial online] Available from: URL: http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/908a_rec-dgn_li.htm
19. Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BM, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs Post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(2):169-77.
20. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology*. 2001; 219(2):445-54.
21. Peterson MS, Baron RL, Marsh JW Jr, Oliver JH 3rd, Confer SR, Hunt LE. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology*. 2000; 217(3):743-9.
22. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology*. 2004; 127(5 Suppl 1):S261-7.
23. Broelsch CE, Frilling A, Malago M. Should we expand the criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma – yes, of course! *J Hepatol*. 2005; 43(4):569-73.
24. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. *Liver Transpl*. 2003; 9(7):700-2.
25. 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(1):132-7.
26. Cottone M, Virdone R, Fusco G, Orlando A, Turri M, Caltagirone M et al. Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and surgical treatment. *Gastroenterology*. 1989; 96(6):1566-71.
27. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology*. 1986; 90(2):289-98.
28. Yao FY, Ferrell 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(6):1394-403.
29. Marsh JW, Dvorchik I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? *Liver Transpl*. 2003; 9(7):693-6.
30. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K et al. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *Liver Transpl*. 2004; 10(11):1343-54.
31. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S. What is the impact of UCSF expansion criteria according to pre-liver transplantation tumor characteristics on survival: results from 14 French centers [abstract]. *Hepatology*. 2004; 40(Suppl 1):550A.
32. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127(suppl 1):S268-76.
33. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11(10):1265-72.
34. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2001; 7(7):631-6.
35. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanus G et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2004; 239(1):150-9.
36. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; 37(2):429-42.
37. Lopez P, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(11):1535-47.
38. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42(5):1208-36.
39. Llovet JM, Schwartz M, Fuster J, Bruix J. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma through down-staging prior to liver transplantation: not yet there. *Semin Liver Dis*. 2006; 26(3):248-53.
40. Hiatt JR, Carmody IC, Busuttil RW. Should we expand the criteria for hepatocellular carcinoma with living-donor liver transplantation? – no, never. *J Hepatol*. 2005; 43(4):573-7.
41. Roayaie S, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: is expansion of criteria justified? *Clin Liver Dis*. 2005; 9(2):315-28.
42. Eng SC, Kowdley KV. Expansion of criteria for liver transplantation in HCC: a slippery slope? *Gastroenterology*. 2002; 122(2):579-82.

Recebido em 28/11/2008

Aceito para publicação em 30/01/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Freitas ACT, Dias JM, Parolin MB, Matias JEF, Coelho JCU. Tratamento local do carcinoma hepatocelular como ponte para o transplante hepático. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2009; 36(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas

E-mail: alexandrefreitas@ufpr.br