



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Imagiologia

### **Carcinoma hepatocelular: Diagnóstico, estadiamento e terapêutica**

Tiago José Bonito da Cunha

---

**Julho'2019**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Imagiologia

### **Carcinoma hepatocelular: Diagnóstico, estadiamento e terapêutica**

Tiago José Bonito da Cunha

**Orientado por:**

Dr. Afonso Nuno Vieira Rodrigues Gonçalves

---

**Julho'2019**

# Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr Afonso Gonçalves, pela disponibilidade e por ter sido quem me ajudou a escolher um tema de tese de que viria a gostar tanto

À OAUL, pelas pessoas incríveis que conheci lá e que me ajudaram a concretizar o sonho de tocar numa grande orquestra, fazendo assim uma pausa do trabalho do dia a dia.

À AMVNA, por ser o meu escape de fim de semana, que me permitiu voltar ao trabalho depois de horas de convívio com amigos que se juntam para ensaiar

Ao João Rodrigues e ao Fábio Barbosa, meus colegas de casa, por me terem guiado durante o curso e me terem dado imensos conselhos em relação a diversas áreas da Medicina

À Mariana, Kika, Carlos, Grilo, Abreu, Renato, Inês, Ana Brochado, Luís, Raquel pelas críticas construtivas ao trabalho e por, cada um deles, me ter dado ensinamentos importantes para o futuro

Ao André, Daniela, Fabiana, Rita, Catarina, João, Bruno João, Beatriz, Inês por me terem acompanhado durante o curso e porque sem amigos destes, o trabalho seria muito mais difícil

Ao João Fernandes e à sua família, por estarem sempre presentes e terem sempre uma palavra de incentivo

Às minhas irmãs, por saberem sempre quando preciso delas, mesmo que não diga nada

Aos meus avós Antónia e Tiago, por terem uma fé inabalável em mim e no meu trabalho

Aos meus pais, por terem visto crescer nestes últimos 6 anos um futuro colega de profissão e saberem melhor do que ninguém as dificuldades inerentes ao curso

À Catarina Cadilha, porque posso sempre contar com ela, seja a que hora do dia for e pelo amor e alegria que me dá em todos os momentos

Aos meus avós Ana e Arlindo e ao meu tio Arlindo, pois embora já não estejam entre nós, sei que estiveram presentes ao longo do meu percurso académico e da elaboração deste trabalho

## Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the leading causes of death by cancer in the entire world.

Cirrhosis is the most important risk factor, with alcohol consumption and hepatitis B and C being the main causes for cirrhosis development.

The diagnosis is made with help from imagiological techniques such as CT scan and MRI; liver biopsy is seldom used.

Screening should be encouraged for those with risk factors for cirrhosis; the best screening method is the abdominal ultrasound.

There are multiple treatment modalities but the only one that can cure the patient is still liver transplantation; other treatments include tumor resection, radiofrequency ablation, microwave ablation, quimioembolization and immunotherapy.

Correct staging of the tumour using one of the many available staging systems can guide the treatment and improve the survivability of the patient.

The improvement of surgical and non-surgical treatment methods has led to an overall increase in quality of life for patients with HCC.

## Resumo

O carcinoma hepatocelular é uma das principais causas de morte no mundo inteiro.

O factor mais importante para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular é a cirrose, sendo o consumo de álcool e a infecção pelo vírus da hepatite B e da hepatite C os principais responsáveis pelo seu desenvolvimento.

O diagnóstico é feito através de exames imagiológicos como a TC e a RMN; a biópsia hepática é, actualmente, pouco utilizada.

O rastreio deve ser encorajado nos indivíduos com factores de risco para o desenvolvimento de cirrose, sendo habitualmente realizado por ecografia.

Existem várias abordagens terapêuticas, mas a única com intuito curativo é o transplante hepático; outras terapêuticas incluem a ressecção tumoral, a ablação por radiofrequência, quimioembolização e imunoterapia.

O estadiamento correcto do tumor utilizando um dos vários sistemas de estadiamento disponíveis pode aumentar a sobrevida dos doentes.

A melhoria dos tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos levou a um aumento da qualidade de vida dos doentes com carcinoma hepatocelular.

Key words: Hepatocellular carcinoma, screening, staging, quimioembolization, immunotherapy

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular, rastreio, estadiamento, quimioembolização, imunoterapia

## Índice

Abstract .....	3
Resumo.....	4
Introdução .....	6
Epidemiologia .....	7
Carcinogénese .....	8
Factores de risco.....	9
Vigilância/Rastreio.....	9
Diagnóstico .....	10
Estadiamento .....	13
Terapêutica.....	15
Transplante hepático .....	15
Ressecção tumoral.....	17
PEI/RFA/MWA.....	18
TACE .....	19
TARE .....	20
Imunoterapia (terapêutica sistémica) .....	21
Cuidados paliativos .....	22
Conclusão.....	22
Bibliografia .....	24

## Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário hepático mais comum, representando 75% de todos estes tumores <sup>1</sup>. É o sexto tumor maligno com mais novos casos documentados e o quarto a nível de mortalidade <sup>2</sup>

A distribuição do CHC a nível mundial é muito variável, sendo particularmente incidente no sudeste asiático e na África subsariana, regiões endémicas para o vírus da Hepatite B (VHB), uma das principais causas de cirrose e, conseqüentemente, de CHC <sup>3</sup>.

Nos países mais desenvolvidos (Europa e EUA), embora a incidência seja menor do que nas regiões supracitadas, tem havido um aumento de novos casos de CHC atribuído à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) <sup>4</sup>.

O principal factor predisponente para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular é a cirrose; outros factores associados são: idade avançada, sexo masculino e níveis de ALT ou  $\alpha$ -fetoproteína permanentemente elevados <sup>5</sup>.

A maioria dos casos de CHC são detectados numa fase tardia, pois este tumor mantém-se assintomático durante um longo período de tempo <sup>6</sup>; assim, a imagiologia revela-se como um aliado importante no diagnóstico precoce e no tratamento atempado de lesões hepáticas <sup>5</sup>.

Este trabalho tem como objectivo a revisão da literatura existente sobre diagnóstico, estadiamento e terapêutica do CHC.

## **Epidemiologia**

África subsariana e sudeste asiático são as áreas do globo onde são contabilizados mais casos de CHC no mundo, regiões essas em que a infecção por HBV é endémica; são registados mais de 20 casos por 100000 habitantes anualmente <sup>7</sup>.

As regiões menos afectadas do globo são os países do norte da Europa, Oceânia e América do Norte, tendo os países do sul da Europa, como Itália e Grécia uma incidência intermédia de casos de CHC, existindo entre 10 a 20 casos por 100000 habitantes/ano <sup>8</sup>.

Em Portugal, a incidência de CHC é de 8,1/100000 habitantes nos homens e 1,7/100000 habitantes nas mulheres, sendo detectados cerca de 1000 novos casos por ano, segundo dados do Observatório Global do Cancro, entidade pertencente à OMS (Globocan 2018).

## Carcinogénese

A infecção por VHB ou VHC e o consumo continuado de álcool, entre outros "triggers", levam a inflamação e fibrose do tecido hepático previamente saudável, culminando em cirrose hepática.

Se o dano celular for continuado, formam-se focos de displasia, podendo evoluir para nódulos displásicos e, conseqüentemente, CHC <sup>9</sup>. A incidência anual de CHC em doentes com cirrose é de 1,5% <sup>10</sup>.

Nos 10-15% dos CHC de origem não cirrótica, não existe a progressão clássica Cirrose/Displasia/Nódulo displásico/CHC, mas sim uma progressão directa do fígado normal para CHC.

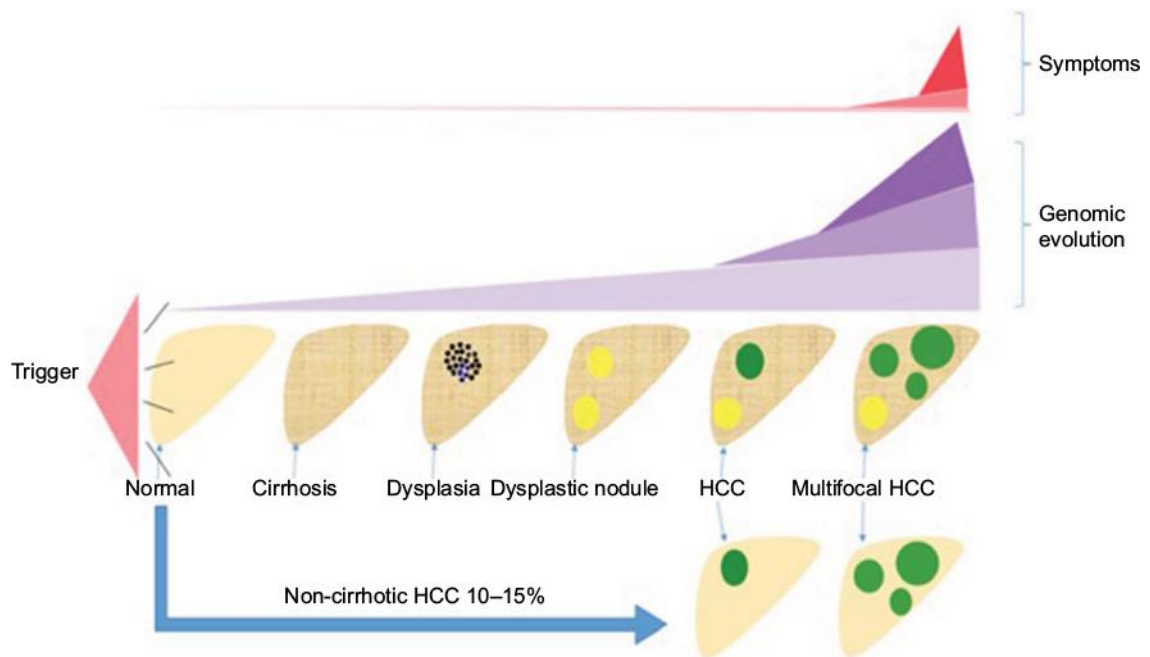


Figura 1: História natural da doença<sup>9</sup>

## Factores de risco

O principal factor causal para o desenvolvimento de CHC é a cirrose <sup>11</sup>, embora possa existir CHC sem a presença de cirrose, apresentação essa mais rara <sup>12</sup>.

Existem várias etiologias para a cirrose, sendo mais comuns a infecção crónica por VHC, responsável por muitos dos casos de CHC nos países do sul da Europa, e infecção crónica por VHB, predominante nos países asiáticos e africanos <sup>13</sup>. A co-infecção por estes dois vírus, num mesmo indivíduo, pode ter um efeito sinérgico, potenciando o aparecimento de CHC <sup>14</sup>.

O estilo de vida também influencia o potencial desenvolvimento de CHC, com o consumo de álcool, a obesidade (através da NAFLD) <sup>15</sup> e diabetes mellitus (através de entidades como a NASH) a serem cada vez mais importantes no aparecimento de novos casos de CHC <sup>16</sup>. Na China e outros países asiáticos, o consumo de alimentos contaminados com aflatoxina B1 também é um importante factor de risco <sup>17</sup>.

Existem doenças genéticas menos comuns que podem levar ao aparecimento de neoplasia, como a hemocromatose, défice de  $\alpha$ 1-antitripsina e doenças hepáticas auto-imunes, como a cirrose biliar primária <sup>18</sup>.

## Vigilância/Rastreio

Um diagnóstico de CHC numa fase inicial acarreta um melhor prognóstico e, por essa mesma razão, devem ser realizados rastreios para despiste de alterações hepáticas congruentes com CHC.

Não existe consenso sobre que população é que deve ser rastreada, mas a maior parte das *guidelines* indica que indivíduos em risco de desenvolver cirrose, independentemente da causa, devem ser os principais alvos de rastreio <sup>19,20</sup>.

Os grupos de rastreio de CHC são <sup>9,21</sup>:

- Doentes com cirrose, score de Child-Pugh A ou B
- Doentes com cirrose, score de Child-Pugh C, se estiverem em lista de espera para transplante hepático
- Doentes sem cirrose, mas com infecção por VHB activa

- Doentes sem cirrose, mas com infecção por VHC e pontuação igual ou superior a F3 no score METAVIR, determinado por elastografia hepática transitória

O *score* de Child-Pugh é um score que estratifica a doença hepática crónica de causa cirrótica, tendo em conta a bilirrubina total, albumina sérica, INR, presença de ascite e presença de encefalopatia hepática <sup>22</sup>

O rastreio deve ser realizado através de ecografia hepática duas vezes por ano (de seis em seis meses) <sup>23</sup>; o uso de ecografia pode ser complementado com o doseamento da AFP, embora este doseamento não deva substituir a ecografia, mas sim ser utilizado como um complemento que aumente a sensibilidade e especificidade do rastreio <sup>24</sup>; um aumento progressivo da AFP, mesmo que não atinja 400ng/ml (valor considerado diagnóstico), levanta suspeitas sobre a possibilidade de existir um CHC.

O uso de outros biomarcadores (de que são exemplos a des-gamma-carboxiprotrombina e o glypican-3) não está recomendado por rotina <sup>9</sup>.

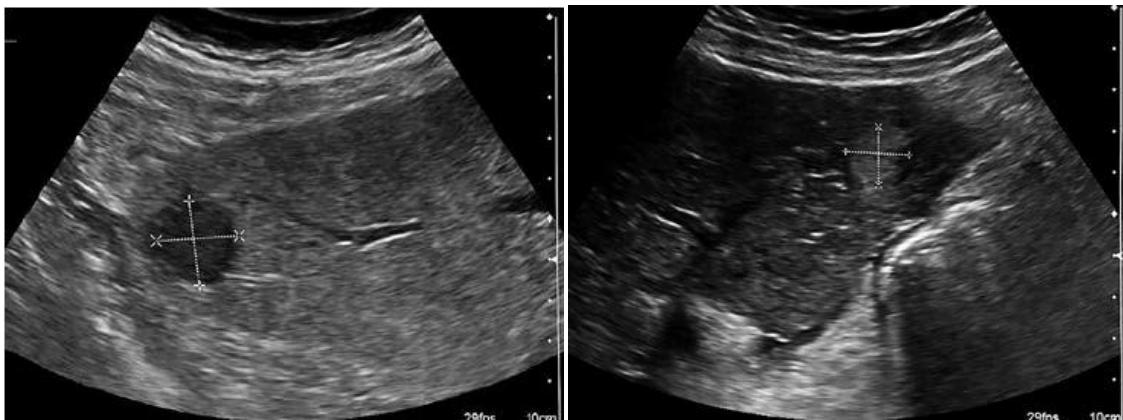


Figura 2: Nódulo hipocogénico e nódulo hipercogénico, congruentes com diagnóstico de CHC, em ecografia convencional <sup>25</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de CHC já não é, na esmagadora maioria dos casos, obtido por biópsia, como preconizavam as normas no início deste século, por não ser um procedimento isento de riscos para o doente, nomeadamente ao nível da disseminação tumoral <sup>26</sup>.

Actualmente, o diagnóstico de CHC assenta na imagiologia, principalmente em CHCs que tenham por base cirrose hepática<sup>27</sup>; indivíduos com CHC que não esteja associado a cirrose devem realizar, por norma, biópsia hepática<sup>23</sup>.

Para uniformizar a descrição dos achados imagiológicos, é utilizada a classificação LI-RADS, que tem em conta vários factores, sendo critérios major a existência de hipodensidade/hipointensidade na fase venosa portal ("washout") ,aumento de mais de 50% do tamanho do nódulo em menos de seis meses e hiperdensidade/hiperintensidade da cápsula ou da pseudocápsulo tumoral na fase venosa tardia.

Estes critérios somados levam à classificação das alterações nos exames de imagem em LR-1 (100% benigno) a LR-5 (100% de probabilidade de ser CHC)<sup>28</sup>

#### CT/MRI Diagnostic Table

Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		APHE (not rim)		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Count major features: • "Washout" (not peripheral) • Enhancing "capsule" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Observations in this cell are categorized LR-4, except:  
 • LR-5g, if ≥ 50% diameter increase in < 6 months (equivalent to OPTN 5A-g)  
 • LR-5us, if "washout" and visibility at screening ultrasound (per AASLD HCC criteria)

Tabela 1: Classificação LI-RADS<sup>28</sup>

CHCs são tumores hipervascularizados que apresentam hipercaptação de contraste na fase arterial, sendo que a lesão irá aparecer hiperdensa na TC e hiperintensa na RMN; na fase venosa portal, as lesões tipicamente apresentam "washout" que é uma hipodensidade na TC e hipointensidade na RMN; este aspecto radiológico é típico do CHC, apresentando uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 96%<sup>29-31</sup>.

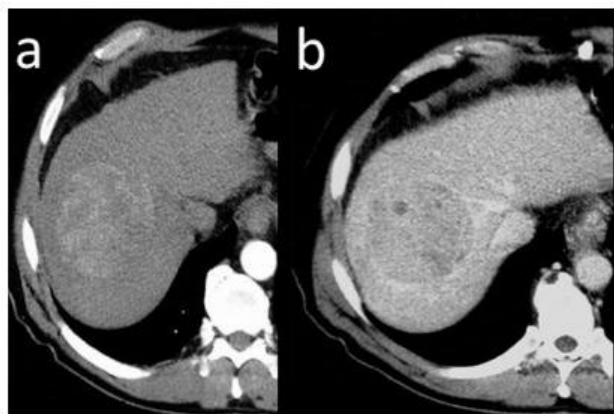


Figura 3: Hiperdensidade na TC em fase arterial (a) e hipodensidade na fase de equilíbrio (b)<sup>32</sup>

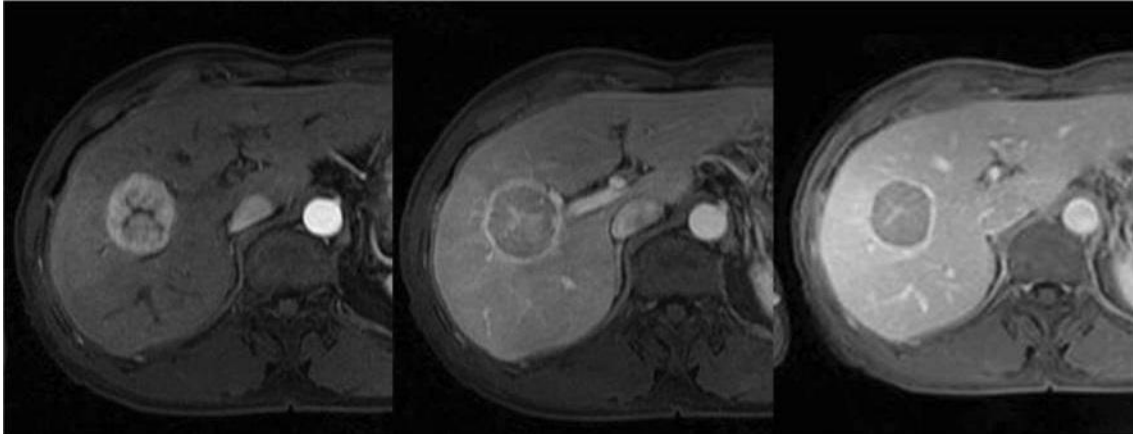


Figura 4: Hiperintensidade na RMN em fase arterial, seguida de perda de contraste ("washout") na fase venosa portal <sup>33</sup>

Após ser diagnosticado um ou vários nódulos suspeitos (= ou > do que 1cm) através de rastreio (por ecografia), deve ser realizada RMN multifásica ou TC, sendo que ambos estes métodos de imagem devem ser usados com contraste (ácido gadoxético ou ácido gadobénico), para que se possa observar o comportamento típico do CHC. Revisões recentes indicam que o método de imagem mais sensível e específico é a RMN com contraste, que permite ultrapassar um dos problemas que os métodos de imagem convencionais possuem que é a distinção entre lesões benignas e CHC quando essas lesões têm <2cm, sendo de particular importância a distinção entre nódulos de regeneração associados à cirroses e nódulos displásicos <sup>10,34</sup>.

Nódulos com <1cm devem ser vigiados através de ecografia de 6 em 6 meses; se apresentarem o comportamento típico dos CHC em TC ou RM, devem ser tratados como tal <sup>35,36</sup>; caso persistam dúvidas (mais comum com nódulos de tamanho reduzido, entre 1 e 2cm ou nódulos com características atípicas), existe a indicação de utilizar um método imagiológico diferente do utilizado inicialmente <sup>28</sup>.

Diversos estudos têm avaliado o uso de ecografia com contraste (CEUS) que permite a visualização em tempo real da fase arterial e fase venosa.

Embora não seja mais sensível/específica que a TC ou RMN com contraste, pode ser útil como método de 2ª linha, quando não podem ser utilizados contrastes nefrotóxicos (os contrastes utilizados neste tipo de ecografia são inócuos para o rim), mas actualmente, é mais útil na vertente IO-CEUS, que é o uso intra-operatório de ecografia

com contraste, permitindo definir melhor os limites do tumor primário e a existência de metástases locais <sup>37</sup>.

## Estadiamento

No CHC, tal como em outros tumores sólidos, o estadiamento tem um papel de relevo, pois permite direccionar melhor a terapêutica e inferir o prognóstico de cada indivíduo, diferente consoante a fase da doença em que este se encontre.

Desde que se estuda o carcinoma hepatocelular que grupos de investigação criam *scores* de estadiamento que possam prever o prognóstico e a melhor terapêutica a aplicar consoante o estadio em que esteja inserido o tumor,

Existem diversos sistemas de estadiamento (cerca de dezoito, publicados desde 2001), mas nenhum é aceite universalmente devido a diferenças geográficas nos factores de risco e a diferentes critérios relativos à terapêutica apropriada a cada estadio da doença <sup>38</sup>.

O sistema de estadiamento TNM, comum aos tumores sólidos, não é o mais utilizado para estadiar o carcinoma hepatocelular porque não tem em conta a função hepática e o "performance status" do doente, factores importantes de prognóstico no CHC <sup>39</sup>.

De entre os vários sistemas de estadiamento apresentados por sociedades asiáticas (Okuda, JIS, CUPL...), americanas (AJCC,IHPBA... ) e europeias(CLIP, BCLC...), destaca-se o sistema de estadiamento da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), o mais utilizado no mundo ocidental, cuja principal diferença em relações aos outros é a proposta de estratégias terapêuticas diferentes para subclasses prognósticas específicas. <sup>40</sup>.

Sistema	Factores tumorais					Factores hepáticos					PS
	Tamanho	Nódulos	Met.	TV porta	AFP	Score CP	Alb.	Bili.	FA	Ascite	
TNM	X	X	X								
Okuda	X						X	X		X	
BCLC	X		X	X		X		X			X
CLIP	X			X	X	X					
JIS	X	X	X			X					
CUPI	X	X	X		X			X	X	X	
French				X	X			X	X		X

Met, metástases; TV porta, trombose da veia porta; AFP, alfa-fetoproteína; Score CP, score Child-Pugh; Alb, albumina; Bili, bilirrubina; FA, fosfatase alcalina; PS, performance status

Tabela 2: Comparação entre diferentes sistemas de estadiamento do CHC <sup>41</sup>

O sistema de estadiamento BCLC inclui três variáveis prognósticas (estádio tumoral, função hepática e status do doente), tendo cada um destes parâmetros a avaliar na sua caracterização: invasão portal, existência de metástases, score Okuda e morfologia do tumor (estádio tumoral); *score* Child-Pugh, hipertensão portal e bilirrubina (função hepática) e status do doente (performance status) <sup>42</sup>.

Os doentes estadiados podem inserir-se numa de cinco categorias (0, A, B, C e D), sendo que a cada categoria está associado um Performance Status (PS) e um *score* Child-Pugh.

CHCs estadio 0 são carcinomas detectados numa fase muito precoce da doença, não existindo alterações da função hepática do doente nem do seu performance status; o carcinoma apresenta-se como um nódulo único, com <2cm de diâmetro, sem metastização ou invasão vascular. Estes são os doentes com melhor sobrevida a 5 anos, sendo esta de cerca de 70% após tratamento adequado <sup>43</sup>.

O estadio A é reservado para carcinomas únicos ou até 3 nódulos, desde que nenhum destes seja superior a 3 cm; a escolha do tratamento nestes doentes depende das comorbilidades associadas, nomeadamente ao nível da elevação da pressão portal e da bilirrubina total.

A designação de CHC estadio B pela BCLC abarca uma variedade de situações diferentes, sendo que é a categoria mais heterogénea da classificação BCLC e, por conseguinte, aquela em que os resultados da terapêutica são mais díspares <sup>44</sup>; pela classificação BCLC, o estadio B caracteriza-se por serem CHCs assintomáticos, simples ou com múltiplos nódulos > 3 cm (não pode existir invasão portal ou metastização).

Estadio C é a designação utilizada para a doença avançada e sintomática, em que já existem metástases e invasão vascular.

O estadio D é um estadio terminal, em que o doente se apresenta com um PS>2 e *score* Child-Pugh C, sendo expectável uma sobrevida não superior a seis meses; é um estadio em que a terapêutica é maioritariamente de suporte/paliativa e com o intuito de melhorar a qualidade de vida do doente.

## Terapêutica

### Transplante hepático

O transplante hepático é a única opção terapêutica nos doentes que apresentam cirrose descompensada.

A selecção dos doentes é feita através dos critérios de Milão, ou seja, 1 lesão única de diâmetro não superior a 5 cm ou até 3 lesões com diâmetro até 3 cm <sup>45</sup>; contudo, menos de 30% dos doentes cumprem estes critérios e, para estratificar melhor os doentes em

lista de espera, pois a falta de dadores é uma das maiores limitações do transplante, utiliza-se o *score* MELD (Model for End-Stage Liver Disease) e variações deste, como o HCC-MELD, com o intuito de saber que doentes é que necessitam do transplante com mais urgência <sup>46</sup>.

O *score* MELD tem em conta análises laboratoriais (valores de creatinina sérica, INR, Na<sup>+</sup> sérico e bilirrubina total) e a necessidade de diálise, pelo menos 2 vezes/semana <sup>47</sup>.

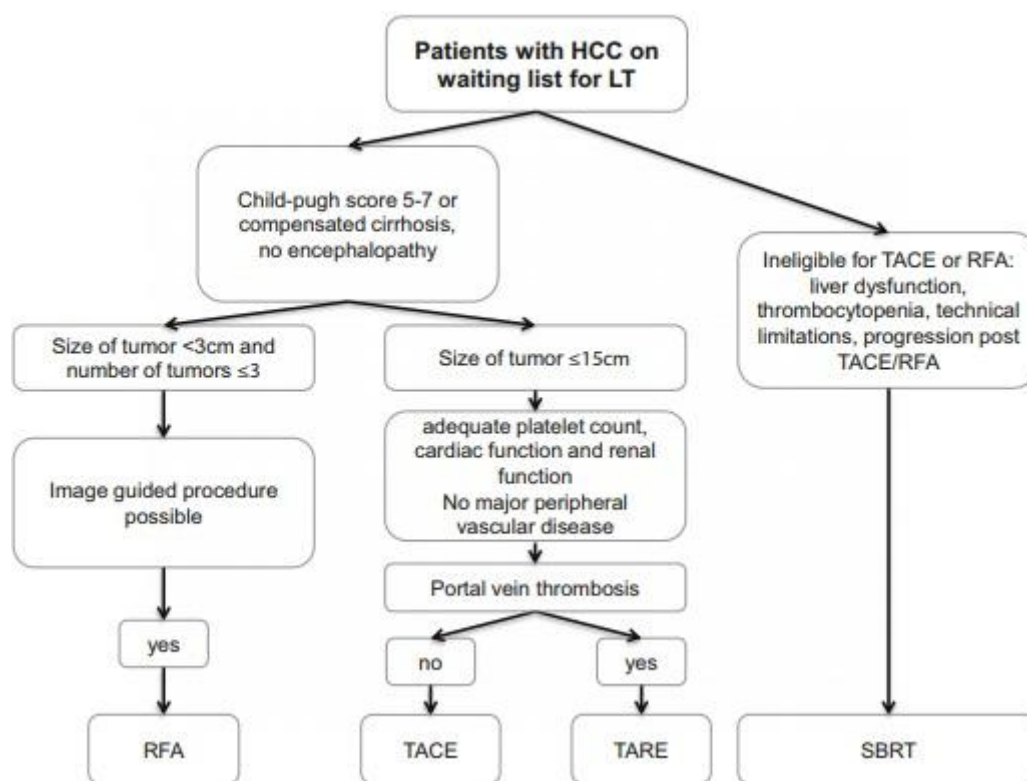
Em conjunto com o *score* MELD, pode utilizar-se o *score* Child-Pugh,; estudos que comparam os 2 *scores* revelam não existirem diferenças significativas no uso de um ou de outro <sup>22</sup>; o *score* Child-Pugh é o preconizado quando se utiliza a classificação da BCLC, embora possua parâmetros considerados de avaliação subjectiva.

Podem ser utilizados outros métodos terapêuticos de maneira a retardar o avanço da doença enquanto o doente espera por um dador (terapêutica de ponte para o transplante), nomeadamente RFA/MWA, ressecção tumoral parcial e TACE.

RFA e a TACE/TARE são os métodos mais utilizados, devido à existência de um maior número de estudos que comprovam a sua eficácia no "downstaging" tumoral<sup>48</sup>.

Se o doente não for candidato a RFA ou TACE/TARE, pode ser realizada radioterapia estereotáxica corporal, embora os estudos que apoiam esta opção terapêutica terem coortes reduzidas <sup>49</sup>.

São necessários mais estudos que comprovem a real eficácia do uso de terapêutica neoadjuvante antes do transplante hepático <sup>50</sup>.



HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplant; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; TARE, transarterial radioembolization; SBRT, stereotactic body radiotherapy

Diagrama 1: Selecção de doentes para terapêutica de ponte para transplante hepático <sup>51</sup>

### Ressecção tumoral

A ressecção cirúrgica está reservada a doentes com nódulos hepáticos únicos e que mantenham uma boa função hepática.

Esta cirurgia, à semelhança da maior parte dos tratamentos para o CHC, está contraindicada na presença de metástases extra-hepáticas. quando há envolvimento tumoral do colédoco ou na existência de trombos na veia porta ou na veia cava <sup>52</sup>.

A cirurgia de ressecção anatómica tem como objectivo a diminuição das metástases locais pois embora não exista confirmação, existem estudos que apontam para que a metastização intra-hepática seja realizada através da disseminação de células tumorais pelos vasos tributários do sistema porta que irrigam o(s) segmento(s) hepático(s) onde se localiza o tumor <sup>53,54</sup>

É realizada de maneira a que a ressecção tumoral não prejudique o parênquima hepático saudável para que não haja uma falência hepática pós-cirúrgica.<sup>55</sup>

A escolha da técnica cirúrgica fica reservada à equipa que vai operar o doente e depende da experiência de cada centro; no entanto, alguns estudos mostram que a abordagem laparoscópica tem vantagens em relação à ressecção aberta, nomeadamente por proporcionar uma cirurgia com menor hemorragia, diminuir a estadia hospitalar e as complicações pós-operatórias<sup>56</sup>.

Embora a maior parte dos CHC ocorram na presença de cirrose, cerca de 15% são detectados no fígado não cirrótico<sup>57</sup>; a ressecção nestes doentes é bem tolerada na maior parte dos casos pois o fígado não cirrótico conserva a sua capacidade de regeneração, levando a sobrevivências sem doença a 5 anos superiores a 50%<sup>52</sup>.

Nos doentes que têm CHC associado a cirrose, os resultados podem não ser tão satisfatórios pois após a ressecção, para assegurar melhores resultados, deve ser mantido cerca de 40% de fígado devido à menor capacidade de regeneração hepática derivada da doença de base<sup>58</sup>.

No sistema de estadiamento BCLC, esta opção fica reservada para o estadio 0.

### PEI/RFA/MWA

A injeção percutânea de etanol (PEI) foi uma das primeiras técnicas locais utilizadas para o tratamento do CHC, sendo um método terapêutico validado por muitos estudos, de fácil execução e baixo custo.

Consiste na injeção de etanol directamente no tumor, induzindo assim necrose endotelial e agregação plaquetária que levam a trombose de pequenos vasos e, conseqüentemente, à necrose do tecido tumoral<sup>59</sup>.

O volume de etanol necessário para a necrose tumoral é dado pela equação  $V = \frac{4}{3}\pi \times (raio + 0,5)^3$ , em que o raio tumoral é dado em centímetros; um máximo de 20 ml de etanol é injectado por sessão<sup>60</sup> o que leva a que, em lesões maiores, não seja eficaz devido ao grande número de sessões necessárias para alcançar uma necrose tumoral.

A ablação por radiofrequência (RFA) é uma técnica mais recente, que utiliza uma agulha bipolar ou unipolar inserida na lesão, normalmente com o auxílio de ecografia, e

que, após ser colocada no local do tumor, permite a passagem de corrente alternada, que irá induzir necrose térmica das células tumorais <sup>61</sup>.

Estas duas técnicas são aplicadas preferencialmente nos mesmos contextos clínicos, ou seja, em CHCs com tamanho inferior a 3cm associados a função hepática mantida; ambas são técnicas simples de realizar, sendo que a RFA tem mais custos, mas permite uma necrose do tecido tumoral mais homogénea que a PEI pois não é afectada pelos septos fibróticos que podem existir no CHC <sup>62</sup>; por este motivo e por causar uma maior necrose tumoral, a RFA é actualmente mais utilizada que a PEI <sup>63</sup>.

Com o avançar do tempo, foram desenvolvidas novas técnicas ablativas como a ablação por micro-ondas (MWA) que tem substituído a RFA em alguns centros devido à sua maior eficácia na ablação de grandes áreas tumorais e por ser uma técnica que permite sessões terapêuticas mais curtas <sup>64</sup>; no entanto, estas vantagens da MWA revelaram-se meramente teóricas em estudos que compararam as duas abordagens <sup>65</sup>

Estas técnicas podem levar a hemorragia, enfarte do segmento hepático justa-tumoral, fístulas bilares, entre outros, embora as complicações destes procedimentos ocorram apenas em cerca de 2% dos doentes intervencionados <sup>66</sup>; estes dados de morbidade foram reproduzidos num estudo japonês com mais de mil doentes, em que 2,2% tiveram complicações, sendo as mais comuns a disseminação neoplásica e o hemoperitoneu <sup>67</sup>.

### TACE

A TACE é o tratamento de eleição no CHC de estadio B (intermédio), consistindo, na técnica convencional, na administração intra-arterial de uma solução que contém lipiodol em combinação com um agente citostático (doxorrubicina, mitomicina ou cisplatina) <sup>68</sup>; estes agentes podem ser também administrados em micro-esferas (DEB-TACE), sendo que esta técnica tem a vantagem de ter uma libertação mais prolongada do fármaco, aumentando assim o contacto da massa tumoral com o fármaco <sup>69</sup>.

Esta técnica permite uma terapêutica mais localizada pois a injeção dos produtos é efectuada na artéria hepática, responsável pela irrigação do tumor; como o fígado possui uma irrigação dupla pela artéria hepática e pelo sistema porta (que irriga 75% do fígado normal), a normal vascularização portal hepática não é afectada; é a única terapêutica

disponível em tumores grandes (>10cm) não ressecáveis e também pode ser utilizada como adjuvante à ressecção tumoral ou como terapêutica pré-transplante <sup>70</sup>

Este é um procedimento seguro, embora não isento de riscos: a mortalidade associada à TACE oscila entre 1 e os 2,4%, a trinta dias <sup>71</sup>; a mortalidade associada a este processo pode ser reduzida através de uma cuidadosa selecção dos doentes a intervencionar <sup>72</sup>.



Imagem 5: DEB-TACE num doente com CHC: A-arteriografia pré-procedimento B-embolização com micro-esferas C-lesão desvascularizada <sup>73</sup>

### TARE

A radioembolização com ítrio-90 (<sup>90</sup>Y), embora não seja uma opção incluída no sistema de estadiamento BCLC, tem vindo a ser cada vez mais utilizada em detrimento da TACE, quando esta técnica falhou no cumprimento do seu objectivo terapêutico.

Micro-esferas de vidro, resina ou polímeros contendo <sup>90</sup>Y são injectadas na artéria hepática e permanecem nas artérias que irrigam a massa tumoral por um período compreendido entre três a seis meses, havendo a embolização desses vasos pela radioterapia e impedindo o fornecimento de sangue para o tumor <sup>74</sup>

Esta técnica, ao contrário da TACE, pode utilizar-se em CHCs com invasão do sistema porta, sendo assim passível de ser utilizada em contextos mais abrangentes do que a quimioembolização; outra das vantagens associada à TARE é o menor tempo de hospitalização devido à menor incidência de síndrome pós-embolização, que se caracteriza por febre e dor no quadrante superior direito do abdómen associado ou não a náuseas e vómitos <sup>75</sup>

### Imunoterapia (terapêutica sistémica)

Em estadios avançados (BCLC C), em que já existe metastização extra-hepática ou invasão portal, a única medida que aumenta a sobrevida é a terapêutica sistémica, com a utilização do Sorafenib (primeira linha), um inibidor das tirosinas cinases RAS/RAF que também afecta a proliferação celular e angiogénese <sup>76</sup>; este fármaco foi incluído no sistema de estadiamento BCLC em 2008 como 1ª linha terapêutica no CHC avançado.

O uso do Sorafenib deve ser reservado para doentes com função hepática mantida (score Child-Pugh A) pois é nestes que se alcança um maior aumento de sobre-vida (cerca de 3 meses) <sup>77</sup>; são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia e custo-effectividade em doentes com score Child-Pugh B ou superior e que apresentem ascite ou encefalopatia hepática, embora estes doentes sejam contemplados nas guidelines da EASL, AASLD e no sistema de estadiamento BCLC como candidatos a receberem este tipo de terapêutica <sup>78</sup>.

Como tratamentos de segunda linha, já se encontram aprovados o Regorafenib, inibidor da VEGFR 1, 2 e 3 e o Nivolumab, um inibidor da PD-1, ainda não disponível em Portugal para o tratamento do CHC; estes fármacos são utilizados em doentes que já cumpriram ciclos de Sorafenib ou em doentes que manifestaram reacções adversas a esse mesmo fármaco <sup>77,79</sup>.

Os efeitos secundários mais comuns destas terapêuticas são a diarreia e o eritema palmo-plantar (eritema associado a edema, dor e descamação epitelial), que ocorrem em cerca de 50% dos doentes <sup>80</sup>.

Existem diversos ensaios clínicos com novas moléculas, como o Pembrolizumab e o Atezolizumab, entre outros, e estão também a ser realizados estudos com esquemas combinados que utilizam fármacos com alvos moleculares diferentes (combinações de inibidores da PD-1 com inibidores de tirosinas cinase, por exemplo). É por isso expectável que num futuro próximo, sejam aprovadas outras terapêuticas que aumentem a sobrevida destes doentes, com o menor número de efeitos secundários possível <sup>81</sup>.

### Cuidados paliativos

Devem ser oferecidos a todos os doentes BCLC estadio D ou a qualquer doente em que haja uma deterioração acentuada do seu estado clínico, sendo preferível que estes cuidados sejam integrados na terapêutica de rotina, de modo a que seja conseguido um melhor controlo sintomático (nomeadamente ao nível da dor, fadiga, sintomas depressivos, entre outros) e se atinja uma melhoria da qualidade de vida <sup>82</sup>.

### **Conclusão**

O CHC continua a ser uma importante causa de morte por neoplasia em todo o mundo, estando associado a doença hepática crónica e a cirrose de etiologias variadas, nomeadamente alcoólica e infecciosa pelo VHB e VHC.

A mortalidade por CHC está relacionada não só com a agressividade intrínseca ao tumor, mas também com o facto de que esta neoplasia só é sintomática em estadios mais avançados, onde as opções terapêuticas já são menos eficazes, razão pelo qual o rastreio deve ser aplicado, nos doentes seleccionados.

O desenvolvimento de sistemas de estadiamento, destacando-se aqui o sistema BCLC, tem ajudado os clínicos a dirigirem melhor a terapêutica tendo em conta as características de cada tumor.

As terapêuticas locais e sistémicas têm vindo a ter um grande desenvolvimento, principalmente na última década, com a aplicação da imunoterapia para o tratamento do CHC, o que tem permitido um aumento da sobrevida destes doentes, embora esse aumento não passe ainda de alguns meses.

O transplante hepático é, por agora, o único tratamento com intuito curativo, sendo necessários mais estudos para que se desenvolvam novas modalidades de tratamento que alcancem os resultados garantidos pelo transplante.

## Lista de abreviaturas

AFP:  $\alpha$ -fetoproteína

ALT: alanina transaminase

AST: aspartato transaminase

BCLC: Barcelona clinic liver cancer

CEUS: contrast enhanced ultrasound

CHC: carcinoma hepatocelular

IO-CEUS: intraoperative contrast enhanced ultrasound

LI-RADS: liver imaging reporting and data system

MWA: microwave ablation

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease

NASH: nonalcoholic steatohepatitis

OMS: Organização Mundial de Saúde

PD-1: programmed cell death protein 1

PEI: percutaneous ethanol injection

RFA: radiofrequency ablation

RMN: ressonância magnética nuclear

TACE: transarterial chemoembolization

TARE: transarterial radioembolization

TC: tomografia computadorizada

VEGFR: vascular endothelial growth factor receptors

VHB: vírus da hepatite B

VHC: vírus da hepatite C

## Bibliografia

1. Ahmed, I. & Lobo, D. N. Malignant tumours of the liver. *Surgery* **27**, 30–37 (2009).
2. Region, C., Registry, C., Cancer, N. R., Region, S. & Registry, C. International Agency for Research on Cancer (IARC). Population fact sheets: Portugal. Disponível em <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>. **270**, 2018–2019 (2019).
3. Gomaa, A. I., Khan, S. A., Toledano, M. B., Waked, I. & Taylor-Robinson, S. D. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* **14**, 4300–4308 (2008).
4. Badrinath, P. & Ramaiah, S. Trends in primary liver cancer. *Lancet* **351**, 215 (1998).
5. Bruix, J. & Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* **53**, 1020–1022 (2011).
6. Barbara, L. *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* **16**, 132–137 (1992).
7. Mittal, S. & El-Serag, H. Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol.* **47**, 2–6 (2013).
8. McGlynn, K. A., Petrick, J. L. & London, W. T. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. **19**, 223–238 (2015).
9. Ryder, S. D. Screening for hepatocellular carcinoma : patient selection and perspectives. 71–79 (2017).
10. Tsuboyama, T. & Onishi, H. Hepatocellular Carcinoma: Hepatocyte-selective Enhancement at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging—Correlation with Expression of Sinusoidal and Canalicular Transporters and Bile Accumulation 1. *Radiology* **255**, 824–833 (2010).

11. Ramakrishna, G. *et al.* From Cirrhosis to Hepatocellular Carcinoma: New Molecular Insights on Inflammation and Cellular Senescence. *Liver Cancer* **2**, 367–383 (2013).
12. Moss, R. A. Hepatocellular Carcinoma Without Cirrhosis Presenting With Hypercalcemia: Case Report and Literature Review. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **5**, 163–166 (2015).
13. Omata, M., Lesmana, L. A., Tateishi, R., Lin, P. C. S. & Yoshida, H. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. 439–474 (2010). doi:10.1007/s12072-010-9165-7
14. Zampino, R. *et al.* Hepatocellular carcinoma in chronic HBV-HCV co-infection is correlated to fibrosis and disease duration. **14**, 75–82 (2015).
15. Sanyal, A., Yoon, S. K. & Lencioni, R. The etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. *Oncologist* **15**, 14–22 (2010).
16. Montella, M., Crispo, A. & Giudice, A. HCC , diet , and metabolic factors. **11**, 159–162 (2011).
17. Kew, M. C. A toxins as a Cause of Hepatocellular Carcinoma. **22**, 305–310 (2013).
18. Herbst, D. A. & Reddy, K. R. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma. **1**, 180–182 (2012).
19. Bialecki, E. S. & Bisceglie, A. M. D. I. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. 26–34 (2005). doi:10.1080/13651820410024049
20. Singal, A. G., Pillai, A. & Tiro, J. Early Detection , Curative Treatment , and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis : A Meta-analysis. **11**, (2014).
21. Marrero, J. A. *et al.* Diagnosis , Staging , and Management of Hepatocellular Carcinoma : 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. **68**, 723–750 (2018).
22. Peng, Y., Qi, X. & Guo, X. Child-pugh versus MELD score for the assessment of

- prognosis in liver cirrhosis a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Med. (United States)* **95**, 1–29 (2016).
23. Galle, P. R. *et al.* Clinical Practice Guidelines OF HEPATOLOGY EASL Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma q. *J. Hepatol.* **69**, 182–236 (2018).
  24. El-serag, H. B. & Davila, J. A. Surveillance for hepatocellular carcinoma : in whom and how ? 5–10 (2011). doi:10.1177/1756283X10385964
  25. Dănilă, M. & Sporea, I. Ultrasound screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced liver fibrosis. An overview. *Med. Ultrason.* **16**, 139–144 (2014).
  26. Stigliano, R. *et al.* Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma . What is the risk and the outcome ? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. 437–447 (2007). doi:10.1016/j.ctrv.2007.04.001
  27. Mueller, C. *et al.* Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma revisited. *Gut* **67**, 991–993 (2018).
  28. American College of Radiology. CT/MRI LI-RADS® v2018 CORE. (2018).
  29. Hussain, H. K. MR Imaging of Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver : Challenges and Controversies 1. **247**, 311–330 (2008).
  30. Schraml, C. *et al.* Imaging of HCC-current state of the art. *Diagnostics* **5**, 513–545 (2015).
  31. Bruix, J., Reig, M. & Sherman, M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* **150**, 836–853 (2016).
  32. Nowicki, T. K., Markiet, K. & Szurowska, E. Diagnostic Imaging of Hepatocellular Carcinoma - A Pictorial Essay. *Curr. Med. Imaging Rev.* **13**, 140–153 (2017).
  33. Balogh, J. *et al.* Hepatocellular carcinoma : a review. 41–53 (2016).

34. Hanna, R. F. *et al.* Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom. Radiol.* **41**, 71–90 (2016).
35. Yu, M. H. *et al.* Small ( $\leq 1$ -cm) Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance and Imaging Features at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology* **271**, 748–760 (2014).
36. Forner, A. *et al.* Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **47**, 97–104 (2008).
37. Zheng, S.-G., Xu, H.-X. & Liu, L.-N. Management of hepatocellular carcinoma: The role of contrast-enhanced ultrasound. *World J. Radiol.* **6**, 7 (2014).
38. Song, P., Cai, Y., Tang, H., Li, C. & Huang, J. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017. *Biosci. Trends* **11**, 389–398 (2017).
39. Chan, A. C. Y. *et al.* Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: Implications for the development of a refined staging system. *Hpb* **15**, 439–448 (2013).
40. Llovet, J., Brú, C. & Bruix, J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin. Liver Dis.* **19**, 329–338 (1999).
41. Liu, P. H. *et al.* Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J. Hepatol.* **64**, 601–608 (2016).
42. Pons, F., Varela, M. & Llovet, J. M. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *Hpb* **7**, 35–41 (2005).
43. Roayaie, S. Resection of hepatocellular cancer  $\leq 2$  cm: Results from two western centers. *J. Biol. Chem.* **239**, 385–391 (1964).
44. Barman, P. M. & Su, G. L. Limitations of the barcelona clinic liver cancer staging system with a focus on transarterial chemoembolization as a key modality for treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin. Liver Dis.* **7**, 32–35 (2016).

45. Mazzaferro, V., Bhoori, S. & Sposito, C. Milan Criteria in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis of 15 Years of Experience. *Liver Transplant.* **17**, 44–57 (2011).
46. Guerrini, G. P. *et al.* Value of HCC-MELD score in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. *Prog. Transplant.* **28**, 63–69 (2018).
47. Botta, F. *et al.* MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A European study. *Gut* **52**, 134–139 (2003).
48. Coletta, M. *et al.* Bridging patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplant : all the patients are the same ? (2017). doi:10.21037/tgh.2017.09.01
49. Gresswell, S. *et al.* Stereotactic body radiotherapy used as a bridge to liver transplant in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh score  $\geq 8$  cirrhosis. *J. Radiosurgery SBRT* **5**, 261–267 (2018).
50. Belghiti, J., Carr, B. I., Greig, P. D., Lencioni, R. & Poon, R. T. Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann. Surg. Oncol.* **15**, 993–1000 (2008).
51. Kollmann, D. Bridging to liver transplantation in HCC patients.
52. Laca, L. *et al.* Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Bratislava Med. J.* **116**, 539–541 (2015).
53. Okamoto, E., Mitsunobu, M., Oriyama, T., Nakao, N. & Miura, K. Pathologic and Radiographic Studies of Intrahepatic Metastasis in Hepatocellular Carcinoma; the Role of Efferent Vessels. *HPB Surg.* **10**, 97–104 (1996).
54. Wang, B. *et al.* Determination of clonal origin of recurrent hepatocellular carcinoma for personalized therapy and outcomes evaluation: A new strategy for hepatic surgery. *J. Am. Coll. Surg.* **217**, 1054–1062 (2013).
55. Regimbeau, J. M. *et al.* Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* **131**, 311–317 (2002).
56. Mittler, J., McGillicuddy, J. W. & Chavin, K. D. Laparoscopic Liver Resection in

- the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Liver Dis.* **15**, 371–384 (2011).
57. Grando-Lemaire, V., Guettier, C., Chevret, S., Beaugrand, M. & Trinchet, J. C. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: Epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. *J. Hepatol.* **31**, 508–513 (1999).
  58. Vauthey, J. N. *et al.* Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery* **127**, 512–519 (2000).
  59. FESTI, D. *et al.* Morphological and biochemical effects of intrahepatic alcohol injection in the rabbit. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 402–406 (1990).
  60. Tan, K. T. & Ho, C. S. Percutaneous ethanol injection of hepatocellular carcinoma. *Interv. Radiol. Treat. Liver Tumors* 108–126 (2008).  
doi:10.1017/CBO9780511575433.008
  61. Künzli, B. M. *et al.* Radiofrequency ablation of liver tumors : Actual limitations and potential solutions in the future. **3**, 8–14 (2020).
  62. Rhim, H. & Lim, H. K. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Pros and cons. *Gut Liver* **4**, 113–118 (2010).
  63. Shen, A. *et al.* META-ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW A systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. **28**, 793–800 (2013).
  64. Poggi, G. *et al.* 2015 Advances in Hepatocellular Carcinoma Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. **7**, 2578–2589 (2015).
  65. Violi, N. V. *et al.* Articles Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease : a randomised controlled phase 2 trial. **1253**, 1–9 (2018).
  66. Nimmaanrat, S., Prechawai, C. & Tanomkiat, W. Anesthetic techniques and complications in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous ethanol injection S. *Minerva Anesthesiol.* **73**, 333–337 (2007).
  67. Shiina, S., Tateishi, R., Arano, T., Uchino, K. & Enooku, K. Radiofrequency

- Ablation for Hepatocellular Carcinoma : 10-Year Outcome and Prognostic Factors. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 569–577 (2011).
68. Miraglia, R. *et al.* Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* **13**, 2952–2955 (2007).
  69. Facciorusso, A., Maso, M. Di & Muscatiello, N. treatment of unresectable hepatocellular carcinoma : A meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* (2016). doi:10.1016/j.dld.2016.02.005
  70. Liapi, E. & H.Geschwind, J.-F. Transcatheter Ar terial Chemoembolisation ( TACE ) for HCC – Classic Concepts and Future Evolution. *Cancer* 2–5 (2006). doi:10.17925/EOH.2006.0.1.47
  71. Sato, M., Tateishi, R. & Yasunaga, H. Mortality and morbidity of hepatectomy , radiofrequency ablation , and embolization for hepatocellular carcinoma : a national survey. 1125–1133 (2012). doi:10.1007/s00535-012-0569-0
  72. Piscaglia, F. & Ogasawara, S. Patient Selection for Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: Importance of Benefit/Risk Assessment. *Liver Cancer* **7**, 104–119 (2018).
  73. Melchiorre, F. *et al.* DEB-TACE: A standard review. *Futur. Oncol.* **14**, 2969–2984 (2018).
  74. Kim, H. Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. 109–114 (2017).
  75. Mason, M. C., Massarweh, N. N., Salami, A., Sultenfuss, M. A. & Anaya, D. A. Post-embolization syndrome as an early predictor of overall survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. 1137–1144 (2015). doi:10.1111/hpb.12487
  76. Cervello, M. *et al.* Molecular mechanisms of sorafenib action in liver cancer cells. *Cell Cycle* **11**, 2843–2855 (2012).
  77. Llovet, J. M. *et al.* Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **359**, 378–390 (2008).

78. Choi, D., Oh, K., Han, H., Yoon, Y. & Jung, C. Page 1 of 39 Hepatology. *Mol. Cell* 1–32 (2012). doi:10.1002/hep.25809
79. Heo, Y. A. & Syed, Y. Y. Regorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs* **78**, 951–958 (2018).
80. Contratto, M. & Wu, J. Targeted therapy or immunotherapy ? Optimal treatment in hepatocellular carcinoma. **10**, 108–114 (2018).
81. Okusaka, T. & Ikeda, M. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma : current status and future perspectives. 1–6 (2018). doi:10.1136/esmoopen-2018-000455
82. Woodrell, C. D., Hansen, L., Schiano, T. D. & Goldstein, N. E. Palliative Care for People With Hepatocellular Carcinoma, and Specific Benefits for Older Adults. *Clin. Ther.* **40**, 512–525 (2018).