LUCIANA TEIXEIRA DE CAMPOS CELLA

**Avaliação da injeção percutânea de etanol
como tratamento primário para
carcinoma hepatocelular em cirróticos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Gastroenterologia Clínica
Orientadora: Dra. Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cella, Luciana Teixeira de Campos

Avaliação da injeção percutânea de etanol como tratamento primário para carcinoma hepatocelular em cirróticos / Luciana Teixeira de Campos Cella. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica.

Orientadora: Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo.

Descritores: 1.Carcinoma hepatocelular/terapia 2.Fibrose 3.Etanol 4.Prognóstico
5.Sobrevida

USP/FM/SBD-003/09

Dedicatória

Aos meus pais, **Jair e Alcione**

Ao meu esposo, **Wener**

Agradecimentos

Esta dissertação de mestrado significa para mim, a materialização de um desejo pessoal que, com certeza, não poderia ter realizado sozinha. Devo a finalização deste texto a muitas pessoas, a quem gostaria de agradecer sinceramente:

Ao **Professor Dr. Flair José Carrilho**, por ter-me aberto as portas do Hospital das Clínicas da FMUSP e me possibilitado o contato com um serviço acadêmico de excelência. Chefe visionário, de grande competência, o Professor Flair não se furta a cumprir, como titular do Departamento de Gastroenterologia da Universidade de São Paulo, sua missão de produzir e difundir o conhecimento científico em seu país e no mundo.

À minha orientadora, **Dra. Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo**, um exemplo de vida e de respeito ao próximo, por tudo o que me ensinou ao longo desses últimos anos. Por sua orientação, paciência, amizade, compreensão, e acima de tudo, por ter depositado em mim toda confiança ao me permitir escrever, nesta tese, sua experiência no tratamento do carcinoma hepatocelular, adquirida ao longo de pelo menos uma década de trabalho contínuo e estudo dedicado.

Aos meus chefes na Secretaria de Saúde do Distrito Federal, **Dr. Columbano Junqueira Neto e Mauro Birche de Carvalho**, por terem acatado meu pedido de licença junto ao Hospital de Base do Distrito Federal, no ano de 2006, para que pudesse cumprir minhas atividades do programa de pós-graduação em São Paulo. Agradeço por serem pessoas de ampla sabedoria e visão, cujas atitudes reafirmam seu compromisso em permitir o crescimento profissional e pessoal dos colegas que chefiavam.

Aos meus professores da Universidade Estadual de Campinas, por terem me ensinado os primeiros passos na Gastroenterologia e por serem até hoje, meus exemplos de conduta e referência de prática da boa medicina: **Dra. Elza Cotrim Soares**, professora de personalidade marcante e extremo bom-senso, sempre próxima e disposta a dividir sua experiência com seus residentes; **Dr. Jazon Romilson de Almeida**, um dos médicos mais dedicados e comprometidos com quem tive a oportunidade de conviver e que me introduziu na difícil tarefa de diagnosticar e tratar o carcinoma hepatocelular; e **Dr. Alex Vianey Calado França**, com sua inteligência, clareza de pensamento e racionalidade que contagiaram a todos que com ele conviveram em sua curta passagem pela UNICAMP.

Aos professores do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, principalmente nas figuras do **Dr. Alberto Queiroz de Farias**, com suas essenciais intervenções, sempre vindas nos momentos mais cruciais, como a escolha do tema da tese e a finalização do artigo para publicação; **Dra. Suzane Kioko Ono-Nita**, por sua competência, boa-vontade e disponibilidade em ajudar, em todos os momentos e em todos os sentidos; **Dra. Marta Mitiko Deguti**, pela paciência, ética profissional e vocação para a assistência clínica demonstradas nas horas passadas no Ambulatório de Hepatologia; **Dra. Cláudia Silva de Oliveira Marques** e **Dr. Telésforo Bachella**, por suas críticas construtivas recebidas na aula de qualificação para o Mestrado.

Aos professores do Departamento de Patologia do HCFMUSP, **Dr. Venâncio Avancini Alves** e **Dr. Evandro Sobroza de Mello**, por todas as horas dedicadas aos residentes e pós-graduandos e incansável disposição em estimular a produção científica e em melhorar a qualidade dos trabalhos;

À colega **Luciana Oba Onishi Kikuchi**, por suas intervenções, opiniões e por ter me orientado em tantas dúvidas surgidas ao longo da coleta de dados, elaboração de textos, pôsteres, tabelas. Também a ela e à colega **Aline Chagas de Oliveira** por terem organizado o ambulatório de Nódulos Hepáticos e possibilitado a mim e a outros colegas que virão a organização necessária para a produção científica. Ao colega **Celso Matielo**, por ter iniciado a tabulação dos dados utilizados nesta tese e pelo acompanhamento e seguimento dos pacientes;

Às enfermeiras **Míriam Júnia dos Santos** e **Priscila da Silva Mineiro**, que ajudaram valiosamente, tanto nas situações mais corriqueiras do dia-a-dia, quanto no momento crucial de levantamento da sobrevida dos pacientes estudados;

Às secretárias **Fátima Gomes** e **Cláudia Arruda**, por sua amizade, apoio técnico e pessoal, tão importantes quando nos encontramos longe de casa, em outra cidade;

À estaticista **Júlia Fukushima**, por suas horas de dedicação a todos nós da Gastroenterologia da FMUSP e ao apoio essencial na elaboração e interpretação dos resultados estatísticos deste trabalho e de outros realizados;

Finalmente, ao meu esposo **Wener** e aos meus pais, **Jair** e **Alcione**, por sua compreensão, apoio incondicional, e por acreditarem em mim.

Agradeço em especial o auxílio financeiro do *Alves de Queiroz Family Fund for Research* ao projeto Hepatologia – Hepatites / Câncer, que viabilizou em parte este projeto de pesquisa.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do carcinoma hepatocelular.....	2
1.2	Estadiamento do carcinoma hepatocelular	3
1.3	Tratamento do carcinoma hepatocelular	5
1.3.1	Terapias ablativas percutâneas.....	6
1.3.1.1	Injeção percutânea de etanol (PEI).....	6
1.3.1.2	Ablação por radiofrequência (RFA).....	9
1.3.2	Ressecção cirúrgica	9
1.3.3	Transplante hepático	11
1.3.4	Quimioembolização	12
1.3.5	Tratamento sistêmico	13
1.4	Sobrevida	13
1.4.1	Sobrevida global.....	13
1.4.2	Sobrevida de séries submetidas a PEI	14
2	OBJETIVOS	18
3	PACIENTES E MÉTODOS.....	20
3.1	Pacientes	21
3.1.1	Critérios de inclusão	23
3.1.2	Critérios de exclusão	23
3.2	Métodos	24
3.2.1	Seleção de pacientes	24
3.2.2	Dados clínicos e laboratoriais.....	24
3.2.3	Dados relacionados ao diagnóstico e tratamento do CHC	25
3.2.4	Avaliação da resposta ao tratamento	27
3.2.5	Avaliação da sobrevida.....	28
3.3	Análise estatística	28
3.4	Aspectos éticos	29
4	RESULTADOS	30
4.1	Características da população.....	31
4.1.1	Sexo	31
4.1.2	Idade.....	31
4.1.3	Etiologia da cirrose hepática.....	32
4.1.4	Classificação funcional	33
4.1.5	Programa de rastreamento.....	34
4.1.6	Níveis de alfa-fetoproteína sérica	35
4.2	Características do tumor	36
4.2.1	Número de nódulos tumorais.....	36
4.2.2	Tamanho do maior nódulo tumoral.....	37
4.2.3	Localização do maior nódulo tumoral	38
4.2.4	Caracterização do maior tumor à ultra-sonografia.....	39
4.2.5	Invasão vascular.....	40

4.3	Diagnóstico	41
4.3.1	Critérios diagnósticos	41
4.3.2	Deteção do tumor	42
4.4	Tratamento	43
4.4.1	Tamanho do maior tumor à data do tratamento	43
4.4.2	Número de sessões de PEI	44
4.4.3	Volume de etanol injetado no maior tumor	45
4.4.4	Resposta ao tratamento	46
4.4.5	Complicações do tratamento	49
4.4.6	Segundo tipo de tratamento durante o seguimento	50
4.4.6.1	Embolização / Quimioembolização transarterial	50
4.4.6.2	Transplante hepático	50
4.5	Tempo de seguimento	51
4.6	Sobrevida	52
4.6.1	Óbito	52
4.6.2	Sobrevida global	52
4.6.3	Sobrevida dos subgrupos	53
4.7	Análise univariada	55
4.8	Análise multivariada	58
5	DISCUSSÃO	62
5.1	Casuística	63
5.2	Pacientes	64
5.3	Alfa-fetoproteína	64
5.4	Aspecto ecográfico do tumor	65
5.5	Rastreamento	65
5.6	Critérios diagnósticos	67
5.7	Tratamento do carcinoma hepatocelular	69
5.8	Injeção percutânea de etanol	71
5.9	Avaliação da resposta ao tratamento	72
5.10	Sobrevida	75
5.11	Limitações do estudo	80
6	CONCLUSÕES	82
7	ANEXOS	84
7.1	Anexo I - Solicitação de dispensa do termo de consentimento	85
7.2	Anexo II - Aprovação do projeto pelo comitê de ética	86
8	REFERÊNCIAS	87

Listas

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	alfa-fetoproteína
BCLC	Barcelona Clínic Liver Cancer
CHC	carcinoma hepatocelular
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CT	Tomografia computadorizada
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DAM	Divisão de Arquivo Médico
dl	decilitro
EASL	European Association for the Study of the Liver
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
G	gauge
GETCH	Groupe d'Étude et de Traitement Du Carcinome Hepatocellulaire
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Jis	Japan integrated staging score
MELD	Model of end-stage liver disease
ml	mililitros
ng	nanograma
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEI	Injeção percutânea de etanol
RFA	ablação por radiofrequência
RNM	ressonância nuclear magnética
TACE	quimioembolização transarterial
TAE	embolização transarterial
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Tratamento do CHC no HCFMUSP entre 1997 – 2005	22
Figura 2 -	Distribuição dos pacientes quanto ao sexo.....	31
Figura 3 -	Distribuição dos pacientes quanto à etiologia da cirrose hepática	32
Figura 4 -	Distribuição dos pacientes quanto à classificação funcional de Child-Pugh	33
Figura 5 -	Distribuição de pacientes quanto a estar ou não realizando rastreamento para o carcinoma hepatocelular.....	34
Figura 6 -	Distribuição dos pacientes quanto aos níveis de alfa-fetoproteína sérica obtidos no momento do diagnóstico do CHC	35
Figura 7 -	Distribuição dos pacientes quanto ao número de nódulos tumorais observados à ultra-sonografia no momento do diagnóstico	36
Figura 8 -	Distribuição dos pacientes quanto ao tamanho do maior tumor presente no momento do diagnóstico, avaliado por ultra-sonografia.....	37
Figura 9 -	Distribuição dos pacientes quanto ao lobo hepático em que se localizava o maior tumor	38
Figura 10 -	Número de tumores encontrados em cada segmento hepático, segundo a classificação de Couinaud	38
Figura 11 -	Distribuição dos casos quanto ao aspecto ecográfico do maior tumor.....	39
Figura 12 -	Distribuição dos pacientes quanto à presença de invasão vascular macroscópica no momento do diagnóstico	40
Figura 13 -	Distribuição dos casos de acordo com o critério utilizado para diagnóstico do CHC.....	41
Figura 14 -	Distribuição dos casos de acordo com o exame de imagem de detecção do tumor	42
Figura 15 -	Distribuição dos casos de acordo com o número de sessões de PEI que receberam.....	44

Figura 16 -	Distribuição dos casos de acordo com o volume total de etanol injetado no maior tumor	45
Figura 17	Distribuição dos casos de acordo com o tipo de resposta ao tratamento obtida	46
Figura 18 -	Aspectos tomográficos de nódulo tumoral que obteve resposta completa ao tratamento com PEI	47
Figura 19 -	Aspectos tomográficos de nódulo tumoral que obteve resposta incompleta ao tratamento com PEI	48
Figura 20 -	Distribuição dos casos de acordo com a apresentação de complicações à PEI	49
Figura 21 -	Tipo e número de complicações apresentadas após tratamento com PEI	49
Figura 22 -	Distribuição dos pacientes quanto à realização de um segundo tipo de tratamento subsequente à PEI	50
Figura 23 -	Curva de sobrevida global	52
Figura 24 -	Curvas de sobrevida conforme tamanho do tumor (< 20 mm e > 20 mm).....	59
Figura 25 -	Curvas de sobrevida conforme presença de invasão vascular	59
Figura 26 -	Curvas de sobrevida conforme tipo de resposta ao tratamento com PEI	60
Figura 27 -	Curvas de sobrevida conforme realização de tratamento posterior com TAE ou TACE.....	60
Figura 28 -	Curvas de sobrevida conforme pertencer a programa de rastreamento para CHC.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Opções terapêuticas para o CHC	6
Tabela 2 -	Sobrevida de pacientes cirróticos com CHC submetidos a PEI	16
Tabela 3 -	Variáveis coletadas.....	27
Tabela 4 -	Idade dos pacientes.....	31
Tabela 5 -	Níveis de AFP sérica ao diagnóstico	35
Tabela 6 -	Tamanho do maior nódulo tumoral no momento do diagnóstico, avaliado por ultra-sonografia	37
Tabela 7 -	Tamanho do maior nódulo tumoral à data do tratamento	43
Tabela 8 -	Número de sessões de PEI e volume total de etanol injetado	45
Tabela 9 -	Tempo de seguimento dos pacientes, em meses.....	51
Tabela 10 -	Taxas de sobrevida de 1, 3 e 5 anos em diferentes subgrupos de pacientes.....	54
Tabela 11 -	Análise univariada	56
Tabela 12 -	Análise multivariada.....	58

Resumo

Cella LTC. *Avaliação da injeção percutânea de etanol como tratamento primário para carcinoma hepatocelular em cirróticos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 102 p.

Introdução: A injeção percutânea de etanol (PEI) é um método de ablação local considerado curativo para carcinomas hepatocelulares (CHC) pequenos. Não há dados sobre PEI para tratamento do CHC na América Latina. **Pacientes e métodos:** Incluídos 100 pacientes cirróticos submetidos à PEI como terapia primária para o CHC no Serviço de Gastroenterologia do HCFMUSP entre setembro de 1997 e dezembro de 2005. Avaliados resposta ao tratamento e taxa de sobrevida. **Resultados:** Resposta completa ao tratamento ocorreu em 41% dos casos. A sobrevida foi de 83% em 1 ano, 49% em 3 anos e 29% em 5 anos, mas no grupo com tumores de até 2 cm, sem invasão vascular e com resposta completa ao tratamento, atingiu 89%, 70% e 70%, respectivamente. **Conclusão:** PEI apresentou boa sobrevida em pacientes com tumores ≤ 2 cm, sem invasão vascular e resposta completa ao tratamento.

Descritores: 1.Carcinoma hepatocelular/terapia 2.Fibrose 3.Etanol
4.Prognóstico 5.Sobrevida

Summary

Cella LTC. *Evaluation of percutaneous ethanol injection as first-line therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 102 p.

Introduction: Percutaneous ethanol injection (PEI) is a curative local ablative method for treatment of small hepatocellular carcinoma (HCC). There is no data about PEI for HCC treatment in Latin America. **Patients and Methods:** A total of 100 consecutive cirrhotic patients were enrolled. All of them had been submitted to PEI as first-line therapy for the treatment of HCC at the Service of Gastroenterology of HCFMUSP in the period of September 1997 to December 2005. Response to treatment and survival rates were assessed. **Results:** Complete response to treatment was obtained in 41% of the patients. Survival rates were 83% in 1 year, 49% in 3 years and 29% in 5 years, but in patients with tumors up to 2 cm, no vascular invasion and complete response to treatment, were 89%, 70% and 70%, respectively. **Conclusion:** PEI is associated with long-term survival in patients with tumors ≤ 2 cm, absence of vascular invasion and complete response to treatment.

Keywords: 1.Hepatocellular carcinoma/therapy 2.Fibrosis 3.Ethanol
4.Prognosis 5.Survival

1 Introdução

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer hepático mais prevalente em todo o mundo¹. Constitui a quinta neoplasia de maior mortalidade, chegando a terceiro lugar em regiões de maior prevalência, como Japão e Sudeste asiático². Atualmente, constitui a maior causa de morte em pacientes cirróticos³.

A incidência do carcinoma hepatocelular tem aumentado em todo o mundo. No Japão, essa tendência foi observada desde 1975, relacionada principalmente ao aumento da infecção pelo vírus da hepatite C. Nesses últimos 30 anos, o CHC ocupou o terceiro lugar entre as neoplasias com maior mortalidade em homens e o quinto lugar em mulheres naquele país⁴. Nos Estados Unidos, embora esse tipo de câncer seja considerado infreqüente, o aumento de sua incidência tem sido relatado desde 1999¹. A taxa de incidência anual ajustada por idade aumentou de 2,6 casos / 100.000 habitantes em 1975 para 5,2 casos / 100.000 habitantes em 2001. Nesse período, esse foi o tipo de câncer que mais cresceu entre norte-americanos, em contraste com a diminuição da incidência de vários outros tipos de neoplasia⁵. Atualmente, câncer de fígado e vias biliares constitui a oitava causa de morte por neoplasia nos Estados Unidos. Tendência semelhante tem sido observada em alguns países europeus⁶.

O principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC é a presença de fibrose hepática avançada. Cerca de 80 a 90% dos casos de CHC surgem em fígados cirróticos e apenas 10 a 20% em fígados não cirróticos⁷. Cirroses de todas as etiologias podem ser complicadas com CHC, mas a infecção crônica por hepatite B e C é responsável por 80% dos casos em todo o mundo⁸. O CHC pode também surgir em outras doenças hepáticas, mas sempre após o desenvolvimento da cirrose, indicando que esse é o verdadeiro fator predisponente para a doença. São raros os casos de CHC em pacientes com doença de Wilson, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e hepatite autoimune⁹. Na hemocromatose hereditária, a incidência de CHC é alta, estimada em 21% em 5 anos em

pacientes cirróticos¹⁰. A esteato-hepatite não alcoólica tem sido proposta mais recentemente como causa de cirrose e associada ao surgimento de CHC.

1.2 ESTADIAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

O prognóstico do CHC está diretamente relacionado ao seu estágio à apresentação. No clássico trabalho de Okuda et al.¹¹, que descreveu a história natural dessa neoplasia, a sobrevida global média dos pacientes era menor que 1 ano. Entretanto, a maioria dos casos incluídos nesse estudo apresentava tumores avançados. Na medida em que foi ocorrendo melhora no diagnóstico do CHC, tumores menores começaram a ser identificados. Tornou-se necessário criar uma classificação que discriminasse melhor o prognóstico desses pacientes, pois tumores detectados em estágios mais precoces possivelmente apresentariam sobrevida diferente da observada no grupo de tumores avançados. Diversos grupos criaram sistemas de estadiamento na tentativa de atender às novas necessidades: surgiram as classificações de GETCH, na França¹²; CLIP, na Itália¹³; Tokyo¹⁴ e Jis¹⁵ no Japão; CUPI na China¹⁶; além do tradicional TNM da Union Internationale contre le Cancer (UICC)¹⁷. Todas elas consideram, além do tamanho e outras características do tumor, como invasão vascular e acometimento extra-hepático, o grau de disfunção hepática apresentado pelo paciente. Os maiores problemas nessas classificações são a dificuldade que apresentam em avaliar o prognóstico de pacientes com tumores precoces, como ocorre na CLIP e na CUPI, e a dificuldade de serem empregadas, já que algumas, como a Jis e a TNM baseiam-se em informações histopatológicas dos espécimes ressecados cirurgicamente. Em 1999, foi descrita a classificação de BCLC, da Espanha¹⁸, que apresenta uma melhor capacidade de separar grupos com CHC em estágio precoce, intermediário, avançado e terminais, levando em consideração tanto características do tumor quanto função hepática, *status* físico do paciente e presença de sintomas relacionados à

doença avaliados por uma classificação da OMS (*“performance status”*)¹⁹. Além disso, propõe tratamentos diversos para cada classe. Esse modelo proposto mostrou-se capaz de, dentro do grupo de CHC de estágio precoce, identificar subgrupos que se beneficiarão de tratamentos radicais diferentes.

São considerados pacientes em estágio precoce aqueles com função hepática preservada (Child A), sem sintomas da doença, com tumores uninodulares de até 5 cm ou até 3 tumores com no máximo 3 cm de diâmetro cada. Dentro desse grupo encontram-se 2 subgrupos: o estágio muito precoce, que compreende os pacientes com tumores uninodulares de até 2 cm de diâmetro, e o estágio precoce, onde se situam os demais pacientes. O estágio intermediário compreende pacientes sem sintomas, com tumores multinodulares ou maiores que os incluídos no estágio precoce, Child A ou B, mas sem invasão vascular evidente ou metástases. O estágio avançado engloba pacientes com metástases ou invasão vascular, mas com função hepática razoavelmente preservada, classificados como Child A ou B. Finalmente, o estágio terminal compreende pacientes com função hepática muito alterada, Child C, com sintomas importantes relacionados à doença.

Dentro desse estudo, a sobrevida de pacientes com CHC precoce foi estimada entre 50 e 75% em 5 anos, 50% em 3 anos para o estágio intermediário, 50% em 1 ano para o estágio avançado e, no estágio terminal, sobrevida média de 6 meses. Esse é o sistema de estadiamento mais usado na atualidade, validado por outros grupos e adotado pelos consensos da AASLD²⁰ e EASL²¹.

1.3 TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

No tratamento do CHC são utilizadas as seguintes modalidades terapêuticas: transplante hepático, ressecção hepática, terapias ablativas percutâneas (como injeção percutânea de agentes esclerosantes, ablação por radiofrequência, crioterapia, ablação por microondas), terapias

locorregionais (embolização e quimioembolização transarterial) e quimioterapia sistêmica²⁰ (tabela 1). Desses métodos, somente os três primeiros são considerados potencialmente curativos²¹. Mesmo assim, ressecção e ablação percutânea não impedem altas taxas de recidiva da neoplasia nas adjacências do tumor tratado e recorrência em outras áreas do fígado cirrótico. Os demais métodos são considerados terapias paliativas, que podem ou não trazer ganhos na sobrevida dos pacientes com CHC. O transplante hepático parece ser a terapia mais racional, uma vez que propicia a substituição do órgão doente por um enxerto saudável, reduzindo a possibilidade de recorrência de novos tumores. Boas taxas de sobrevida são observadas em pacientes cirróticos transplantados para tratamento do CHC: em pacientes selecionados, com único nódulo tumoral menor que 5 cm ou até 3 nódulos de até 3 cm de diâmetro, a sobrevida de 4 anos supera os 70%²². Infelizmente, o fator limitante para o emprego dessa terapia é a falta de doadores de órgãos, que ocorre em todo o mundo e restringe o número de pacientes beneficiados por essa modalidade terapêutica²³. Por outro lado, a ressecção cirúrgica do CHC, que pode resultar em benefícios consideráveis em termos de sobrevida, pode ser realizada em apenas 9 a 27% dos pacientes, devido a vários fatores limitantes como multifocalidade da doença, alto risco cirúrgico dos pacientes cirróticos, baixa capacidade funcional hepática desses pacientes, invasão do sistema porta^{24,25}. Nesse ínterim, as terapias ablativas percutâneas são freqüentemente a única modalidade terapêutica possível e têm sido utilizadas em várias regiões do mundo.

Tabela 1 - Opções terapêuticas para o CHC

Tratamento	
Métodos curativos	Transplante
	Ressecção
	Terapias ablativas
Métodos paliativos	Embolização *
	Quimioembolização
	Quimioterapia sistêmica
	Medidas de suporte *

* sem melhora da sobrevida

1.3.1 Terapias ablativas percutâneas

São consideradas o método de eleição para tratamento de pacientes que não se adequam aos critérios para ressecção ou transplante, muito embora no Japão sejam indicadas como primeira opção terapêutica²⁶.

1.3.1.1 Injeção percutânea de etanol (PEI)

A injeção percutânea de etanol, guiada por ultra-sonografia, foi introduzida em 1983 por Sugiura *et al.* para o tratamento de lesões pequenas de carcinoma hepatocelular²⁷. Seu objetivo é induzir necrose tumoral como resultado de uma desidratação celular, desnaturação protéica e oclusão química dos vasos tumorais. A injeção sob ultra-sonografia permite controle do procedimento em tempo real, acompanhando desde a introdução da agulha na lesão até o final da injeção do etanol. São utilizadas agulhas finas com calibre de 20 a 22 G com um ou mais orifícios em sua ponta. A agulha é introduzida pela pele e posicionada em uma região

marginal e mais distal do nódulo. Inicia-se a aplicação de etanol absoluto a 99,5% e, na medida em que essa substância é injetada, desloca-se a agulha muito lentamente para uma posição mais proximal dentro da lesão, até que uma área de hiperecogenicidade ocupe a região em que se localiza o tumor. Em alguns casos em que se observa o extravasamento do etanol através de vasos sanguíneos adjacentes, a injeção deve ser interrompida e nova punção realizada para evitar o efeito necrotizante em estruturas externas ao nódulo. O número de sessões e a quantidade de etanol injetada podem variar amplamente, de acordo com o tamanho da lesão que será tratada, distribuição do volume dentro da lesão e tolerância do paciente²⁸. O volume de etanol empregado pode ser estimado pela fórmula $V = 4/3 \pi (r + 0,5)^3$, em que V é o volume total e r é a medida do raio da lesão nodular em centímetros²⁹. O tratamento compreende várias sessões realizadas com a periodicidade de uma a duas vezes por semana. O procedimento é normalmente realizado sob anestesia local, com ou sem sedação endovenosa, e freqüentemente em esquema ambulatorial, sem necessidade de internação. Alguns serviços realizam o tratamento em sessão única, sob anestesia geral^{30,31}.

A necrose tumoral completa de tumores com até 5 cm de diâmetro pode ser conseguida em cerca de 70 a 100% dos casos, como mostram estudos baseados na análise histopatológica de lesões tumorais ressecadas cirurgicamente após PEI ou em imagens de tomografia computadorizada contrastada^{32,33}. Entretanto, a melhor resposta é observada em tumores únicos com até 2 cm de diâmetro. Estudos analisaram também a sobrevida de pacientes submetidos a PEI. Para tumores de até 3 cm de diâmetro, a sobrevida de 3 anos varia em torno de 67 a 81,6%, enquanto a de 5 anos está estimada entre 41 e 60,3%^{34,35,36}. Há controvérsia em estudos que compararam a sobrevida de pacientes submetidos a PEI e a ressecção cirúrgica: enquanto Ryu *et al.* encontraram taxas de sobrevida semelhantes para os dois métodos de tratamento em pacientes com condição clínica semelhante³⁷, Arii *et al.* sugeriram um melhor desempenho no grupo da

ressecção cirúrgica³⁸. Nenhum estudo definitivo, randomizado e controlado foi realizado até o momento.

A recorrência tumoral após tratamento é mais freqüentemente resultado de uma ocorrência “*de novo*” em outras regiões hepáticas não-tratadas (carcinogênese multicêntrica) do que propriamente recidiva no local do tratamento³⁹. É um problema freqüente no acompanhamento de pacientes submetidos a PEI, assim como no daqueles submetidos a cirurgia de ressecção tumoral. Para Takayasu *et al.*, a taxa de recorrência não foi diferente entre pacientes submetidos a esses dois tipos de tratamento⁴⁰. Recorrências podem ser tratadas também através de PEI: Ebara *et al.* mostraram que 50% dos pacientes com recorrência primária apresentavam-se ainda dentro dos critérios exigidos para tratamento com esse método. Deve-se ressaltar que o retratamento tem valor limitado, já que o número de lesões normalmente aumenta a cada vez que surge um novo foco tumoral³⁶.

Até recentemente, essa foi a terapia ablativa percutânea mais amplamente utilizada no mundo³⁴. Mais recentemente, a ablação por radiofrequência tem substituído a PEI por sua maior eficiência em erradicar tumores maiores e por garantir uma margem de segurança, usualmente não obtida com a PEI^{41,42}. Entretanto, os altos custos dessa nova técnica inviabilizam a sua ampla utilização em países em desenvolvimento como o Brasil. A PEI, por sua vez, sendo um procedimento de baixo custo, baixa complexidade técnica e alta eficácia³⁴, continua sendo uma alternativa de tratamento viável para o carcinoma hepatocelular. No Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi introduzida em 1997 e tem sido utilizada até hoje.

1.3.1.2 Ablação por radiofrequência (RFA)

É o tratamento ablativo percutâneo preferido na atualidade. Sua eficácia para tumores de até 2 cm de diâmetro é semelhante à da PEI, mas é melhor para tumores maiores que 2 cm. Resposta completa à ablação por radiofrequência ocorre em 96 a 100% dos tumores, contra 86 a 89% nos tratados com PEI^{43,44}. Essa diferença possa talvez dever-se ao fato de que, na PEI, a difusão do etanol é bloqueada por septos fibróticos intratumorais e pela cápsula, enquanto que, na radiofrequência, essas traves são destruídas. O método consiste em introduzir no tumor um eletrodo simples ou com múltiplas agulhas em forma de ganchos que libera energia térmica, provocando necrose na periferia do dispositivo.

Na comparação da sobrevida de pacientes submetidos a RFA ou a PEI, 2 estudos randomizados e controlados mostraram resultados contraditórios. O estudo japonês de Shiina *et al.* mostrou sobrevida de 4 anos de 74% no grupo da RFA contra 57% no grupo da PEI⁴⁵. No estudo italiano de Lencioni *et al.*, não houve diferença entre os grupos⁴⁴. A probabilidade de recorrência local, por sua vez, é mais baixa nos pacientes submetidos a radiofrequência. As principais limitações dessa nova técnica são o alto custo e as taxas mais altas de efeitos adversos quando comparada à PEI.

1.3.2 Ressecção cirúrgica

Esse é o tratamento de eleição para carcinomas hepatocelulares que se desenvolvem em fígados não cirróticos, que constituem menos que 5% dos casos de CHC no Ocidente⁴⁶. Nos fígados cirróticos, a função hepática diminuída impede, em muitos casos, esse tipo de abordagem cirúrgica.

Nas últimas duas décadas, entretanto, o emprego da ressecção hepática como terapêutica para o CHC sofreu grandes mudanças. Inicialmente considerado um procedimento com alta mortalidade e complicações, que raramente proporcionava sobrevida de longo prazo, hoje

representa um tratamento de baixa morbi-mortalidade e cuja taxa de sobrevida de 5 anos é estimada em torno de 50%^{38,47}. Dois fatores podem ser responsabilizados por essa modificação: a melhoria dos critérios de seleção do candidato à cirurgia e a evolução da técnica cirúrgica⁴⁸.

Por muito tempo o critério de seleção de pacientes para a ressecção foi a classificação de Child-Pugh⁴⁹. Esse critério não se mostrou ideal, pois mesmo um paciente classificado como Child A pode apresentar sinais de perda de função hepática, como bilirrubina aumentada, propensão à formação de ascite ou já apresentar hipertensão portal importante. Vários estudos realizados na última década identificaram variáveis que influenciam na sobrevida de pacientes submetidos a ressecção^{47,50,51,52,53}, o que permitiu criar novos critérios para indicação desse tratamento. A ausência de hipertensão portal e níveis normais de bilirrubina mostraram-se os melhores preditores de uma boa sobrevida^{47,54}. Foi demonstrada uma taxa de sobrevida de 5 anos de 70% em pacientes sem hipertensão portal e com níveis de bilirrubina normais. Com a presença de hipertensão portal, a sobrevida de 5 anos caiu para 50% e, em pacientes que apresentavam os dois fatores, essa taxa não atingiu 30%⁴⁷. Outros fatores identificados como preditores de sobrevida foram o tamanho do tumor, o número de nódulos tumorais, presença de invasão vascular macro e microscópica, presença de nódulos satélites. O algoritmo terapêutico proposto pelo grupo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), muito usado no Ocidente na atualidade, considera todas essas características na indicação da ressecção como tratamento do CHC¹⁸.

Quanto à evolução da técnica cirúrgica, um enorme ganho foi obtido quando se passou a realizar segmentectomias anatômicas baseadas na segmentação hepática proposta por Couinaud, ao invés de lobectomias ou nodulectomias, que proporcionavam respectivamente grande prejuízo da função hepática ou margens de segurança insuficientes⁵⁵. Além disso, o uso do ultra-som intra-operatório possibilitou determinar com maior precisão a localização do nódulo tumoral e a presença de nódulos satélites²⁰.

Finalmente, dois problemas limitam o uso desse tipo de tratamento. O primeiro, já comentado, refere-se à pequena parcela de pacientes que se adéqua aos critérios de seleção. O segundo, diz respeito às altas taxas de recorrência do carcinoma hepatocelular no fígado operado, estimada em mais de 70% em 5 anos^{56,57,58}. Essa recorrência pode ser uma recorrência verdadeira, que surge em consequência da disseminação do tumor ressecado através de invasão vascular não detectada no momento do tratamento, ou representar uma recorrência “*de novo*”, que é a formação de novos tumores num fígado cirrótico propenso à carcinogênese⁵⁹. Quando surge um novo nódulo, não é possível classificar, na prática clínica, qual é o tipo de recorrência, embora se saiba que uma recorrência verdadeira tenda a ter comportamento mais agressivo que um novo tumor metacrônico. Considera-se, então, que recorrências verdadeiras ocorram em até 2 anos após a ressecção. Após esse período, aumentam-se as chances de que se trate de um novo tumor⁶⁰. A conduta nesses casos ainda é mal estabelecida e os resultados são pouco conhecidos. Poderá ser indicada nova ressecção^{58,61}, se factível, ou o transplante hepático⁶². Alguns grupos propõem a inscrição do paciente na lista de transplante hepático se identificadas na peça anatômica da ressecção características que predizem recorrência, como presença de nódulos satélites ou invasão vascular⁶³.

1.3.3 Transplante hepático

Esse é o tratamento de primeira escolha para pacientes com tumores pequenos multinodulares (até 3 tumores com até 3 cm de diâmetro) ou para pacientes com cirrose hepática avançada, por potencialmente promover a cura tanto da neoplasia quanto da insuficiência hepática. Essa conclusão é proveniente das observações de Mazzaferro *et al.*, em 1996, que mostraram uma sobrevida de 4 anos de 74% em pacientes com 1 tumor de até 5 cm de diâmetro ou com até 3 tumores de até 3 cm de diâmetro submetidos a transplante hepático, com apenas 15% de recorrência tumoral²². Problemas para a realização dessa modalidade terapêutica são a escassez de

doadores de órgãos e, em muitos casos, a necessidade de retirar pacientes em lista de transplante devido à evolução do tumor. Terapias adjuvantes que buscam controlar a progressão tumoral podem ser usadas, porém ainda sem comprovação de seus benefícios.

1.3.4 Quimioembolização

Não é considerado um tratamento curativo, mas foram demonstrados benefícios estatisticamente significantes na sobrevida de pacientes tratados com essa modalidade terapêutica em uma metanálise realizada por Llovet *et al.* em 2003⁶⁴. O aumento da sobrevida em pacientes tratados varia de 20 a 60% e a dimensão desse benefício está claramente relacionada aos critérios de seleção de pacientes e tumores tratados⁶⁵.

O procedimento consiste em injetar-se um agente embolizante associado a um agente quimioterápico na rede arterial, no intuito de provocar obstrução da vasculatura que nutre o tumor, deixando no interior da neoplasia uma composição com propriedades citorredutoras. Para isso, é necessário introduzir um catéter na rede arterial até a artéria hepática e então progredir seletivamente com esse catéter até ramos lobares ou segmentares da região onde se localiza o tumor. Agentes embolizantes já utilizados foram o Gelfoam, álcool, molas metálicas ou coágulos sanguíneos. Os agentes quimioterápicos mais usados são a Cisplatina e a Adriamicina. Essa técnica induz necrose tumoral isquêmica, promovendo resposta objetiva, definida como redução da massa tumoral através de métodos de imagem, em 16 a 60% dos tumores tratados²⁰.

Esse tratamento é indicado no presente a pacientes com CHC inoperável inelegíveis a tratamentos percutâneos, porém sem sintomas provocados pelo tumor, trombose de veia porta ou acometimento extra-hepático. Os principais efeitos colaterais são conhecidos como “síndrome pós-embolização”, que compreende febre, dor abdominal, íleo paralítico. Também podem ser observados efeitos provocados pelo quimioterápico

injetado, como náuseas, vômitos, depressão da medula óssea, alopecia e perda de função renal. Abscesso hepático e colecistite foram complicações raramente relatadas²⁰.

1.3.5 Tratamento sistêmico

Até recentemente, nenhum tratamento sistêmico havia mostrado resultados em termos de melhora de sobrevida. Foram testadas diversas drogas, incluindo o Tamoxifeno, Doxorrubicina e o esquema PIAF (Cisplatina, Interferon $\alpha 2b$, Doxorrubicina e Fluoruracil)⁶⁶. Em 2007, foi aprovada nos Estados Unidos e Europa a droga Sorafenib, um agente de administração oral que demonstrou aumento da sobrevida de pacientes com CHC avançado em 3 meses⁶⁷. A diferença de sobrevida foi estatisticamente significativa em relação ao grupo não tratado. Seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da angiogênese tumoral e da proliferação celular, agindo nos receptores VEGFR2, PDGFR e b-Raf. Os principais efeitos colaterais observados consistiram em diarreia, perda de peso, reações de hipersensibilidade na pele e hipofosfatemia. Foram avaliados apenas pacientes virgens de tratamento, mas estudos em que a droga é associada a outras técnicas terapêuticas já estão em andamento. Nesses estudos, o Sorafenib usado exclusivamente deverá constituir o braço controle.

1.4 SOBREVIDA

1.4.1 Sobrevida global

Ao se falar em sobrevida, deve-se lembrar sempre que a estimativa da sobrevida dos pacientes com CHC depende do estágio em que é feito o diagnóstico. Em 1985, quando Okuda propôs seu sistema de estadiamento, os tumores eram diagnosticados em fases avançadas. Para aqueles

pacientes classificados como Okuda III, ou seja, pacientes terminais, com tumores grandes, ocupando mais que 50% do fígado e/ou insuficiência hepática, a sobrevida média era de 3 a 4 meses¹¹. Com a publicação do sistema de estadiamento de Barcelona, o BCLC, em 1999, a sobrevida pôde ser estimada para outros grupos com tumores menos avançados¹⁸. Naqueles pacientes portadores de doença avançada, com tumores sintomáticos, invasão vascular ou acometimento extra-hepático, a sobrevida média foi estimada em 6 meses. Nos pacientes com doença intermediária, ou seja, com tumor multinodular, mas sem invasão vascular ou metástases, a sobrevida média foi de 16 meses. Pacientes com doença diagnosticada em seus estágios mais precoces não têm sua história natural bem definida e a estimativa de sobrevida é proveniente de séries em que diversos tipos de tratamento foram estudados. Em geral, a sobrevida de 5 anos pode chegar a cerca de 50 a 70% após tratamentos curativos, como PEI, ressecção e transplante, em candidatos selecionados⁶⁸.

Um estudo populacional realizado nos Estados Unidos mostra, entretanto, que numa análise global, a sobrevida de pacientes com CHC permanece muito baixa. Em 3600 casos diagnosticados naquele país, a sobrevida foi de 36 % em 1 ano e de 17% em 3 anos⁶⁹. Contribui para essas baixas taxas o pequeno número de pacientes que pôde receber algum tipo de tratamento: apenas 12% receberam tratamento potencialmente curativo (ressecção ou transplante). Estratégias para melhorar esse prognóstico sombrio seriam ampliar programas de detecção do tumor, no intuito de antecipar o diagnóstico do CHC para fases em que os tratamentos curativos ainda sejam possíveis, e capacitar grupos para a realização de tratamentos que melhorem a sobrevida.

1.4.2 Sobrevida de séries submetidas a PEI

No Japão, Ebara *et al.*, em 2005, avaliaram os resultados da PEI após um período de 20 anos do início de sua utilização³⁶. 270 pacientes com 352 lesões foram incluídos na análise. Todos tinham CHC com no máximo 3

lesões de 3 cm de diâmetro ou menos, sem invasão vascular ou trombose tumoral, sem ascite ou coagulopatia, com níveis de bilirrubina abaixo de 3 mg/dl e albumina sérica maior que 2,5 g/dl. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos encontrada foi de 99,2%, 81,6% e 60,3%, respectivamente. Omata *et al.*, em outra experiência japonesa recente, avaliaram 1238 pacientes num período de 12 anos, tratados com diversos métodos de ablação percutânea, incluindo PEI e ablação por radiofrequência⁷⁰. A sobrevida global foi de 69%, 50% e 34% em 1, 3 e 5 anos, mas quando subgrupos foram analisados, os pacientes com até 3 tumores de até 3 cm de diâmetro tratados com PEI atingiram sobrevida de 64,7% em 5 anos.

No Ocidente, 2 estudos italianos avaliaram sobrevida pós-PEI. Livraghi *et al.*, em 1995, avaliaram 746 pacientes cirróticos submetidos a PEI num período de 8 anos⁷¹. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi de 97%, 56% e 40% respectivamente para pacientes com tumor único com até 3 cm de diâmetro. Para aqueles pacientes com tumor único de 3 a 5 cm, as respectivas taxas foram bem próximas: 94%, 57% e 37%. Para pacientes com tumores múltiplos, caíram para 47 e 26% em 3 e 5 anos. Lencioni *et al.*, em estudo de 1997, que recrutou 184 cirróticos submetidos a PEI em um período de 8 anos, mostraram sobrevidas de 67% e 41% em 3 e 5 anos³⁵. Nesse estudo, foram selecionados para receber PEI pacientes com um tumor único de até 3 cm de diâmetro, ou múltiplos tumores (até 4) com até 3 cm, sem invasão vascular, Child A ou B, com idade de até 75 anos e com atividade de protrombina maior que 40% e contagem de plaquetas maior que 40.000/ μ l.

Mais recentemente, em 2004, o estudo de Salà *et al.*, realizado na Espanha, foi publicado, englobando uma população de 282 cirróticos submetidos a ablação percutânea (PEI em sua maioria, mas também RFA e uma combinação entre TAE e PEI) num período de 15 anos⁷². A taxa de sobrevida encontrada foi de 87%, 51% e 27% em 1, 3 e 5 anos. Nessa população, uma minoria de pacientes apresentava tumores multinodulares ou únicos, maiores que 5 cm. Todos eram Child A ou B e nenhum apresentava invasão vascular.

As publicações citadas acima estão resumidas na tabela 2:

Tabela 2 - Sobrevida de pacientes cirróticos com CHC submetidos a PEI

	n	3 anos	5 anos	Comentário
Livraghi 1995 (Itália)	293	79%	57%	PEI Child A, 1 tu até 50 mm
	149	63%	29%	PEI Child B, 1 tu até 50 mm
	20	12%	0%	PEI Child C 1 tu até 50 mm
Lencioni 1997 (Itália)	184	67%	41%	PEI
Omata 2004 (Japão)	524	66%	48%	PEI, até 6 tu de até 6 cm
Salà 2004 (Espanha)	282	51%	27%	PEI (203) / RFA (49)
Ebara 2005 (Japão)	270	81%	60%	PEI, até 3 tu de até 3 cm

Apenas alguns dos estudos mencionaram fatores preditores de sobrevida. Foram eles: função hepática, níveis de AFP sérica, tamanho do tumor até 2 ou 3 cm de diâmetro, número de nódulos tumorais, grau de diferenciação histológica, resposta inicial ao tratamento.

É importante ressaltar que não há estudos randomizados e controlados que comparem pacientes tratados com PEI a pacientes não-tratados. Um estudo com esse desenho nos dias atuais seria considerado antiético. Dois estudos retrospectivos e não randomizados foram realizados no passado comparando tratamento com PEI a ausência de tratamento, em grupos de características semelhantes. Foram observadas sobrevida de 5 anos de 0% em 27 pacientes⁷³ e de 11% em 73 pacientes⁷⁴. Na atualidade, a influência da PEI no aumento da sobrevida pode ser avaliado através de observações indiretas e da identificação do fator “tratamento” como variável independente preditora de sobrevida.

Na América Latina, informação sobre o carcinoma hepatocelular é escassa. No Brasil, o banco de dados informatizado do DATASUS, principal fonte de dados epidemiológicos sobre mortalidade no país, não contabiliza

óbitos específicos por neoplasia hepática. De acordo com nosso conhecimento, apenas um estudo realizado em nosso serviço avaliou taxas de sobrevida em pacientes cirróticos com CHC no país⁷⁵. Em pacientes com até 3 tumores de até 3 cm de diâmetro, a sobrevida foi de 80%, 41% e 17% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. Cerca de 65% desses pacientes haviam recebido tratamento com PEI, 5,5% haviam sido submetidos a ressecção cirúrgica e 5,5% a transplante hepático. Nenhum estudo foi publicado avaliando diretamente o efeito de um tratamento específico na sobrevida de pacientes cirróticos com CHC.

2 Objetivos

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a sobrevida de pacientes cirróticos com diagnóstico de carcinoma hepatocelular submetidos a injeção percutânea de etanol como tratamento primário para a neoplasia.

O objetivo secundário foi avaliar variáveis associadas à sobrevida nessa população de pacientes cirróticos com diagnóstico de carcinoma hepatocelular submetidos a injeção percutânea de etanol como tratamento primário.

3 Pacientes e Métodos

3.1 PACIENTES

Foram incluídos neste estudo pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular confirmado, submetidos a injeção percutânea de etanol como tratamento primário para a neoplasia, selecionados consecutivamente no período de 1º de setembro de 1997 a 31 de dezembro de 2005 no Serviço de Hepatologia do Departamento de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Nesse período, carcinoma hepatocelular foi diagnosticado em 431 pacientes cirróticos. Desses, 100 foram submetidos a injeção percutânea de etanol como primeiro tratamento. Ressecção hepática foi o primeiro tratamento em 34 casos, transplante hepático em 16, ablação por radiofrequência em 17, embolização ou quimioembolização em 74. 141 pacientes não realizaram nenhum tipo de tratamento direcionado ao tumor. Houve perda de informação em 49 pacientes (figura 1).

Figura 1 - Tratamento do carcinoma hepatocelular no HCFMUSP entre 1997 – 2005

O diagnóstico de cirrose foi realizado através de histologia positiva em 70 casos. Nos outros 30 casos, o diagnóstico foi realizado através da somatória de exame ultrassonográfico indicando hepatopatia crônica e quadro clínico-laboratorial compatível. Foram consideradas características clínico-laboratoriais compatíveis: a presença de ascite, encefalopatia hepática, alteração de bilirrubinas, plaquetas, albumina, tempo e atividade de protrombina.

Os critérios para diagnóstico do carcinoma hepatocelular foram os relacionados abaixo:

- a) Histopatologia: histologia positiva para carcinoma hepatocelular em amostra de biópsia do nódulo;
- b) Imagem: presença de imagem nodular vista em pelo menos dois exames de imagem, sendo pelo menos um deles exame contrastado, dinâmico, mostrando captação de contraste típica na fase arterial e clareamento do contraste na fase portal.
- c) Imagem + dosagem de alfa-fetoproteína: presença de nódulo ou massa hepática em um exame de imagem ocorrendo simultaneamente a níveis sanguíneos de alfa-fetoproteína maiores que 200 ng/dl.

3.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes que apresentavam todos os itens abaixo:

- a) Cirrose hepática.
- b) Carcinoma hepatocelular diagnosticado por pelo menos um dos critérios relacionados anteriormente.
- c) Injeção percutânea de etanol realizada como primeiro método de tratamento para o carcinoma hepatocelular.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que houvessem sido submetidos a qualquer outra modalidade de tratamento para o carcinoma hepatocelular antes da injeção percutânea de etanol.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Seleção de pacientes

Para a seleção de pacientes cirróticos com diagnóstico de carcinoma hepatocelular foi utilizado o banco de dados informatizado do Setor de Ultrasonografia do Serviço de Hepatologia do Departamento de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP.

3.2.2 Dados clínicos e laboratoriais

Os **dados clínicos e laboratoriais dos pacientes** incluídos no estudo foram levantados do banco de dados informatizado do setor de Ultrasonografia do Serviço de Hepatologia do Departamento de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP, do arquivo informatizado do laboratório de Patologia Clínica do HCFMUSP e dos prontuários médicos arquivados na Divisão de Arquivo Médico (DAM) do HCFMUSP. Todos esses dados foram coletados por um único pesquisador.

As variáveis coletadas estão explicitadas abaixo:

- Sexo: masculino ou feminino;
- Idade: em anos;
- Etiologia da cirrose hepática: hepatite C, hepatite B, etilismo, outras causas (esteato-hepatite não alcoólica, criptogênica, hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, hemocromatose, colangite esclerosante primária, doença de Wilson e outras), causa mista (duas ou mais das causas citadas anteriormente);
- Classificação funcional da cirrose pelo critério de Child-Pugh: A, B ou C

3.2.3 Dados relacionados ao diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular

Os dados relacionados ao diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular foram obtidos através da análise do banco de dados informatizado do setor de Ultra-sonografia do Serviço de Hepatologia do Departamento de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP, dos prontuários médicos arquivados na Divisão de Arquivo Médico (DAM) do HCFMUSP e dos laudos arquivados eletronicamente no Departamento de Anatomia Patológica. Todos esses dados foram coletados por um único pesquisador.

As variáveis coletadas estão explicitadas abaixo e resumidas na tabela 3:

- Tipo de exame de imagem de suspeição do CHC: ultra-sonografia, tomografia computadorizada de abdome, ressonância nuclear magnética de abdome ou outro;
- Data do exame de imagem de suspeição do CHC;
- Data do fechamento do diagnóstico de CHC;
- Método de diagnóstico do CHC: histologia, imagem ou imagem + alfafetoproteína (conforme descrição realizada anteriormente). No caso de positividade por mais de um critério, foi considerada a ordem cronológica, ou seja, o primeiro critério diagnóstico preenchido;
- Data do início do tratamento: data da primeira sessão de PEI;
- Intervalo S-D: tempo decorrido entre o exame de suspeição do CHC e o diagnóstico definitivo do CHC, em dias;
- Intervalo S-T: tempo decorrido entre o exame de suspeição do CHC e o início do tratamento, em dias;
- Intervalo D-T: tempo decorrido entre o diagnóstico definitivo de CHC e o início do tratamento, em dias;

- Dosagem de alfa-fetoproteína na época do diagnóstico do CHC, em ng/ml;
- Número de nódulos tumorais: observados na data de fechamento do diagnóstico de CHC;
- Tamanho do maior nódulo tumoral à época da sua identificação: em milímetros;
- Segmento hepático onde se situava o maior nódulo tumoral;
- Lobo hepático onde se situava o maior nódulo tumoral (direito ou esquerdo);
- Aspecto ecográfico do maior nódulo tumoral: hipoecogênico, hiperecogênico, isoecogênico ou misto;
- Tamanho do maior nódulo tumoral à data do tratamento: em milímetros;
- Presença de invasão vascular macroscópica: detectada por métodos de imagem no momento do diagnóstico;
- Número de sessões de PEI;
- Volume total de etanol injetado no maior nódulo, em ml;
- Complicações do tratamento por PEI;
- Segundo tipo de tratamento para CHC realizado: ressecção, embolização ou quimioembolização transarterial (TAE/TACE), nenhum;
- Participação de programa de rastreamento no serviço.

Tabela 3 - Variáveis coletadas

Pacientes	Tumor	Diagnóstico	Tratamento
Sexo	Tamanho diagnóstico	Critério diagnóstico	Número sessões
Idade	Tamanho tratamento	Exame imagem detecção	Total OH injetado
Etiologia da cirrose	Número nódulos	Intervalo S-D	Complicações
Child-Pugh	Segmento	Intervalo D-T	2º tratamento
AFP diagnóstico	Lobo	Intervalo S-T	Resposta
Rastreamento	Aspecto ao US		
	Invasão vascular macro		

3.2.4 Avaliação da resposta ao tratamento

A **avaliação da resposta ao tratamento** foi realizada preferencialmente através da análise dos exames de imagem armazenados no arquivo de exames de imagem do Setor de Ultra-sonografia do Serviço de Hepatologia do Departamento de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP ou através de informações contidas nos laudos arquivados no mesmo setor quando houve impossibilidade de se obterem as imagens. A resposta ao tratamento foi avaliada por tomografia computadorizada helicoidal dinâmica, contrastada realizada um mês após o término do tratamento primário e classificada como completa, parcial ou ausente, conforme critérios descritos abaixo:

- a) Resposta completa: ausência completa de captação de contraste pelo tumor na fase arterial.
- b) Resposta parcial: presença de captação de contraste pelo tumor na fase arterial, em área menor que a observada no exame pré-tratamento.
- c) Resposta ausente: presença de captação de contraste arterial pelo tumor em área maior ou semelhante à demonstrada no exame pré-tratamento, ou crescimento evidente da lesão.

3.2.5 Avaliação da sobrevida

Os **dados relativos à sobrevida dos pacientes** foram levantados através de busca ativa, por telefonema ao paciente e aos parentes dos pacientes, por levantamento de prontuário médico ou por registro da última consulta do paciente no complexo HCFMUSP. A maior parte dos pacientes vivos encontrava-se em acompanhamento no HCFMUSP. Para a avaliação da sobrevida, foram considerados como ponto inicial a data do diagnóstico do carcinoma hepatocelular e como ponto final, a data do óbito ou a data de realização de transplante hepático caso o paciente o tivesse realizado ou a data do fim do seguimento, dia 27 de fevereiro de 2008, para os pacientes vivos e não transplantados. Esse intervalo de tempo foi calculado em meses.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis **qualitativas**, como sexo, etiologia da cirrose, classificação de Child-Pugh, número de tumores, segmento de localização do maior tumor, característica ultrassonográfica do tumor, resposta ao tratamento, estão apresentadas em texto e gráficos contendo frequências absolutas e relativas. As variáveis **quantitativas**, como idade, diâmetro do maior tumor, dosagem de alfa-fetoproteína e outras estão apresentadas em tabelas contendo média, mediana, desvio-padrão, valores mínimos e máximos. A **sobrevida global e estratificada por grupos** foi avaliada através do método de Kaplan-Meier. As variáveis foram relacionadas ao evento óbito através da análise univariada pelo método de Kaplan-Meier. Os valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As variáveis estatisticamente significantes obtidas pela análise univariada foram submetidas a análise multivariada pelo método da regressão logística de Cox. Os valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. O programa estatístico utilizado para os cálculos foi o SPSS versão 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

De acordo com a resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 10 de outubro de 1996, que determina os referenciais básicos da bioética, as pesquisas envolvendo o ser humano, de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de informações devem conter o **termo de consentimento livre e esclarecido** (parágrafo III.3, item g). Entretanto, como esse estudo tem caráter retrospectivo, tornou-se inviável a aplicação desse termo: grande parte dos pacientes envolvidos estava impossibilitada de contato por falecimento. Nesses casos, a mesma resolução CNS 196/96 orienta (parágrafo IV.3, item c) que isso seja documentado, com as explicações das causas da impossibilidade de aplicação do termo e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição responsável. A carta que solicita a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido à Comissão de Ética em Pesquisa, com as devidas justificativas, encontra-se no Anexo I desta dissertação.

Este projeto atende também a todas as outras exigências explicitadas na resolução CNS 196/96, em especial àquelas que dizem respeito à fundamentação científica da pesquisa, metodologia aplicada e relevância social. Todas as providências foram tomadas para que em nenhum momento a identidade dos pacientes estudados fosse revelada, bem como para que nenhuma informação fosse associada aos mesmos, obedecendo aos princípios da confidencialidade e da privacidade.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CAPPesq) em 2 de abril de 2008, conforme documento em anexo (Anexo II).

4 Resultados

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

4.1.1 Sexo

A população estudada constituiu-se de 73 (73%) pacientes do sexo masculino e 27 (27%) pacientes do sexo feminino (figura 2).

Figura 2 - Distribuição dos pacientes quanto ao sexo

4.1.2 Idade

A média de idade da população foi de 56,9 anos, variando de 26 a 77 anos.

Tabela 4 - Idade dos pacientes

Idade (anos)	
Média	56,9
Mediana	58
Desvio padrão	11,065
Mínimo	26
Máximo	77

4.1.3 Etiologia da cirrose hepática

Todos os pacientes eram portadores de cirrose hepática, confirmada através de exame histopatológico em 70 casos (70%) e através de exames clínico-laboratoriais e de imagem em 30 casos (30%).

A etiologia da cirrose hepática observada nos 100 casos variou entre as seguintes:

- Hepatite C – 55 casos
- Hepatite C + etilismo – 9 casos
- Hepatite B – 16 casos
- Hepatite B + etilismo – 2 casos
- Hepatite C + hepatite B – 3 casos
- Etilismo crônico – 9 casos
- Esteato-hepatite não alcoólica – 2 casos
- Colangite esclerosante primária – 1 caso
- Cirrose criptogênica – 3 casos

Os pacientes distribuem-se, de acordo com a etiologia da cirrose hepática, na proporção demonstrada na figura 3.

Figura 3 - Distribuição dos pacientes quanto à etiologia da cirrose hepática

4.1.4 Classificação funcional

De acordo com a classificação funcional de Child-Pugh, a população estudada apresentava o seguinte perfil: 61 pacientes classificavam-se como A (62,9%), 27 como B (27,8%) e 9 (9,3%) como C (figura 4). Em 3 pacientes não foi possível aplicar essa classificação devido à falta de dados clínico-laboratoriais disponíveis no momento deste estudo.

Figura 4 - Distribuição dos pacientes quanto à classificação funcional de Child-Pugh

4.1.5 Programa de rastreamento

Nessa população, 39 pacientes (39%) encontravam-se em programa de rastreamento para carcinoma hepatocelular, em que eram realizados dosagem de alfa-fetoproteína sérica e ultra-sonografia de abdome a cada 6 meses. 61 pacientes não realizavam rastreamento e constituíam pacientes encaminhados de outros serviços externos ou de outras clínicas do Hospital das Clínicas da FMUSP (figura 5).

Figura 5 - Distribuição de pacientes quanto a estar ou não realizando rastreamento para o carcinoma hepatocelular

4.1.6 Níveis de alfa-fetoproteína sérica

Os níveis de alfa-fetoproteína sérica na população estudada foram obtidos no momento do diagnóstico do carcinoma hepatocelular. Em 8 pacientes essa informação não estava disponível nos bancos de dados pesquisados. A mediana dos níveis de AFP foi de 15,65 ng/dl (tabela 5).

Tabela 5 - Níveis de AFP sérica ao diagnóstico

Alfa-feto proteína sérica (ng/dl)	
Média	376,28
Mediana	15,65
Desvio-padrão	1920,11
Mínimo	1
Máximo	17028

A distribuição dos pacientes segundo os níveis de AFP sérica está demonstrada na figura 6. A dosagem de AFP variou de 1 até 20 ng/dl em 50 pacientes (54,34%), de 21 a 100 ng/dl em 26 pacientes (28,26%) e foram maiores que 100 ng/dl em 16 pacientes (17,4%).

Figura 6 - Distribuição dos pacientes quanto aos níveis de alfa-fetoproteína sérica obtidos no momento do diagnóstico do CHC

4.2 CARACTERÍSTICAS DO TUMOR

4.2.1 Número de nódulos tumorais

Ao momento do diagnóstico, foi registrado o número de nódulos tumorais identificados à ultra-sonografia. Esse número variou de 1 a 4, na seguinte proporção: nódulo único estava presente em 79 pacientes (79%), dois nódulos em 15 pacientes (15%), 3 nódulos em 4 pacientes (4%) e 4 nódulos em 2 pacientes (2%) (figura 7).

Figura 7 - Distribuição dos pacientes quanto ao número de nódulos tumorais observados à ultra-sonografia no momento do diagnóstico

4.2.2 Tamanho do maior nódulo tumoral

Foi considerado neste estudo o diâmetro do maior nódulo tumoral identificado à ultra-sonografia, no momento de detecção do mesmo. A média de tamanho do maior nódulo foi de 23,33 mm e o tamanho variou de 9 a 50 mm de diâmetro (tabela 6).

Tabela 6 - Tamanho do maior nódulo tumoral no momento do diagnóstico, avaliado por ultra-sonografia

Tamanho do maior tumor (mm)	
Média	23,33
Mediana	20,5
Desvio padrão	9,225
Mínimo	9
Máximo	50

Em 50 pacientes (50%) o maior tumor presente no momento do diagnóstico media até 20 mm de diâmetro e nos outros 50 pacientes (50%), o maior tumor media mais que 20 mm de diâmetro (figura 8).

Figura 8 - Distribuição dos pacientes quanto ao tamanho do maior tumor presente no momento do diagnóstico, avaliado por ultra-sonografia

4.2.3 Localização do maior nódulo tumoral

Para essa análise foi considerada a localização do maior tumor no parênquima hepático. Em 69 pacientes, o maior tumor localizava-se no lobo direito e em 31 pacientes, no lobo esquerdo (figura 9). Considerando-se cada segmento de Couinaud separadamente, 25 pacientes apresentavam o maior tumor no segmento V, 19 no segmento VIII, 13 nos segmentos IV, 13 no segmento VI, 12 no segmento VII, 11 no segmento II e 7 no segmento III, como mostra a figura 10.

Figura 9 - Distribuição dos pacientes quanto ao lobo hepático em que se localizava o maior tumor

Figura 10 - Número de tumores encontrados em cada segmento hepático, segundo a classificação de Couinaud

4.2.4 Caracterização do maior tumor à ultra-sonografia

O aspecto do maior tumor à ultra-sonografia foi classificado nas seguintes categorias:

- Hipoecogênico: tumor homogêneo, com ecogenicidade menor que a do fígado adjacente;
- Hiperecogênico: tumor homogêneo, com ecogenicidade maior que a do parênquima adjacente;
- Isoecogênico: tumor homogêneo, com ecogenicidade semelhante à do parênquima adjacente, na maior parte das vezes apresentando um halo periférico hipoecogênico que ajuda a delimitar o tumor;
- Misto: tumor heterogêneo, com áreas hipo, iso e/ou hiperecogênicas.

Os maiores tumores apresentaram-se, de acordo com seu aspecto ultra-sonográfico, na proporção demonstrada na figura 11. A maior parte deles tinha aspecto hipoecogênico (53%), seguindo-se os tumores mistos (20%).

Figura 11 - Distribuição dos casos quanto ao aspecto ecográfico do maior tumor

4.2.5 Invasão vascular

Foi detectada em apenas 3 pacientes (3%). Os outros 97 pacientes não apresentavam indícios de invasão vascular aos métodos de imagem (figura 12).

Figura 12 - Distribuição dos pacientes quanto à presença de invasão vascular macroscópica no momento do diagnóstico

4.3 DIAGNÓSTICO

4.3.1 Critérios diagnósticos

Em 23 casos (23%) o diagnóstico foi fechado pelo critério histopatológico. 68 casos (68%) foram diagnosticados pelo critério imagem e 9 casos (9%) pelo critério AFP + imagem (figura 13).

Como descrito previamente, o critério diagnóstico considerado foi o primeiro a ser atingido pela ordem cronológica. Se não considerada a ordem cronológica, a maior parte dos pacientes preencheu mais de um critério. Ao longo de sua observação, 54 pacientes (54%) obtiveram exame histopatológico confirmando a presença de carcinoma hepatocelular.

Figura 13 - Distribuição dos casos de acordo com o critério utilizado para diagnóstico do CHC

4.3.2 Detecção do tumor

O carcinoma hepatocelular foi detectado através de ultra-sonografia hepática em 76 casos, através de tomografia computadorizada do abdome em 21 casos e por ressonância nuclear magnética do abdome em 3 casos (figura 14). Em 21 casos, níveis de alfa-fetoproteína anormais motivaram a realização de nova ultra-sonografia ou de tomografia computadorizada/ressonância magnética.

Figura 14 - Distribuição dos casos de acordo com o exame de imagem de detecção do tumor

4.4 TRATAMENTO

4.4.1 Tamanho do maior tumor à data do tratamento

A média de diâmetro do maior tumor à data do tratamento foi de 26,35 mm. As demais características estão listadas na tabela 4. A média de tempo desde a data do diagnóstico até a data do tratamento foi de 55,26 dias, e variou entre 0 e 361 dias (tabela 7).

Tabela 7 - Tamanho do maior nódulo tumoral à data do tratamento

Tamanho do maior tumor à data do tratamento (mm)	
Média	26,35
Mediana	26
Desvio padrão	9,186
Mínimo	9
Máximo	55

4.4.2 Número de sessões de PEI

A média do número de sessões de injeção percutânea de etanol foi de 3,21 e a mediana, 3 sessões. O número de sessões variou de 1 a 8 (tabela 8). 69 pacientes (69%) realizaram mais que 2 sessões de PEI, enquanto 31 casos (31%) realizaram apenas 1 ou 2 sessões (figura 15).

Figura 15 - Distribuição dos casos de acordo com o número de sessões de PEI que receberam

4.4.3 Volume de etanol injetado no maior tumor

A média de volume de etanol absoluto injetado no maior tumor foi de 17,17 ml e variou entre 1 e 65 ml (tabela 8). 74 tumores foram tratados com 10 ml ou maior volume de etanol injetado. 26 tumores foram tratados com menos de 10 ml de etanol injetado (figura 16).

Tabela 8 - Número de sessões de PEI e volume total de etanol injetado

	Média	Mediana	Desvio-padrão	Min	Max
Número de sessões	3,21	3	1,559	1	8
Volume total OH (ml)	17,17	14	12,102	1	65

Figura 16 - Distribuição dos casos de acordo com o volume total de etanol injetado no maior tumor

4.4.4 Resposta ao tratamento

Foi possível avaliar a resposta ao tratamento em 78 casos. Em 22 casos, não foi possível obter a tomografia computadorizada de controle. Isso ocorreu porque o exame não foi realizado ou por não ter sido encontrado no momento da coleta de dados. Dos 78 casos avaliados, 32 (41%) obtiveram resposta completa e 46 (59%) obtiveram resposta parcial (figura 17). As figuras 18 e 19 exemplificam o aspecto tomográfico de uma resposta completa e de uma resposta parcial ao tratamento, respectivamente. No primeiro caso, há perda completa da captação de contraste pelo tumor no exame pós-tratamento. No segundo caso, notam-se áreas hiperatenuantes residuais na periferia da lesão tumoral na fase arterial da tomografia pós-PEI.

Figura 17 - Distribuição dos casos de acordo com o tipo de resposta ao tratamento obtida

Figura 18 - Aspectos tomográficos de nódulo tumoral que obteve resposta completa ao tratamento com PEI. **a.** lesão nodular de aspecto hipoatenuante, na fase sem contraste **b.** nódulo com captação de contraste na fase arterial **c.** nódulo apresentando clareamento de contraste rápido (“wash-out”) na fase portal **d.** ausência completa de captação de contraste pelo nódulo na fase arterial

Figura 19 - Aspectos tomográficos de nódulo tumoral que obteve resposta incompleta ao tratamento com PEI. **a.** nódulo com intensa captação de contraste na fase arterial **b.** clareamento de contraste rápido (“wash-out”) do nódulo na fase portal **c.** nódulo após tratamento com PEI, em fase sem contraste, mostrando aspecto hipoatenuante inespecífico **d.** Fase arterial de CT pós-PEI, mostrando o nódulo com área necrótica central sem captação de contraste e, em suas margens, áreas de tumor viável com captação de contraste

4.4.5 Complicações do tratamento

Foram obtidas informações em relação às complicações do procedimento em 94 casos. Em 6 casos não foi possível encontrar em prontuário ou nos laudos de exames informações a respeito das complicações. Apenas 13 pacientes (13,8%) apresentaram algum tipo de complicação pós-procedimento (figura 20), a saber: ascite (7 casos), derrame pleural (2 casos), ascite + derrame pleural (1 caso), encefalopatia hepática (1 caso), colecistite aguda (1 caso) e implante tumoral no trajeto da agulha de alcoolização (1 caso) (figura 21).

Figura 20 - Distribuição dos casos de acordo com a apresentação de complicações à PEI

Figura 21 - Tipo e número de complicações apresentadas após tratamento com PEI

4.4.6 Segundo tipo de tratamento durante seguimento

4.4.6.1 Embolização / Quimioembolização transarterial

Durante o seguimento, 24 pacientes (24%) foram submetidos, como segundo tratamento, a embolização ou quimioembolização transarterial (figura 22).

4.4.6.2 Transplante hepático

Durante o seguimento, 15 pacientes (15%) realizaram transplante hepático. Desses, 5 pacientes haviam realizado, além da PEI, embolização ou quimioembolização transarterial (figura 22).

Figura 22 - Distribuição dos pacientes quanto à realização de um segundo tipo de tratamento subsequente à PEI

4.5 TEMPO DE SEGUIMENTO

A média de tempo de seguimento dos pacientes foi de 28,02 meses e variou de 3,3 a 76,8 meses (tabela 9).

Tabela 9 - Tempo de seguimento dos pacientes, em meses

Tempo de seguimento (meses)	
Média	28,018
Mediana	25,167
Desvio padrão	17,836
Mínimo	3,3
Máximo	76,8

4.6 SOBREVIDA

4.6.1 Óbito

No dia 27 de fevereiro de 2008, data de fechamento da observação, 62 pacientes (62%) estavam mortos e 38 (38%) estavam vivos, sendo que 36 desses continuavam em acompanhamento no Hospital das Clínicas da FMUSP.

4.6.2 Sobrevida global

A sobrevida global da população estudada foi de 83% no primeiro ano, 41% no terceiro ano e de 29% no quinto ano. A curva de sobrevida global (Kaplan-Meier) está demonstrada na figura 23.

Figura 23 - Curva de sobrevida global

4.6.3 Sobrevida dos subgrupos

A sobrevida dos subgrupos está relacionada na tabela 10.

A maior diferença na sobrevida ocorreu na divisão dos grupos de acordo com o tipo de resposta ao tratamento. Pacientes que obtiveram resposta completa ao tratamento apresentaram taxas de sobrevida de 90,6% em 5 anos, 71,8% em 3 anos e 60,6% em 5 anos, enquanto aqueles que obtiveram resposta apenas parcial, essas taxas foram respectivamente de 82,4%, 28,4% e 20,3%.

Os pacientes que não apresentavam invasão vascular macroscópica no momento do diagnóstico tiveram taxas de sobrevida de 84,4% em 1 ano, 42,5% em 3 anos e 29,7% em 5 anos, enquanto para aqueles apresentando invasão, a sobrevida foi de 33,3% em 1 anos e de 0% em 3 e 5 anos.

Para pacientes cujo maior tumor media até 2 cm de diâmetro, a sobrevida foi de 84% no primeiro ano, 48,5% no terceiro ano e de 38,9% no quinto ano, enquanto que, para aqueles cujo maior tumor media mais que 2 cm de diâmetro, essas taxas foram respectivamente de 81,7%, 33,5% e 17,4%.

Também foram estatisticamente diferentes as taxas de sobrevida do grupo de tumor que realizava rastreamento para CHC e o grupo que não era acompanhado: 87,2% em 1 ano e 47,7% em 3 e 5 anos no primeiro grupo, contra 80,10% em 1 ano, 36,8% em 3 anos e 11,2% em 5 anos no segundo grupo.

O subgrupo de pacientes definido por características ideais, isto é, com tumores cujo maior diâmetro era de até 2 cm, sem invasão vascular macroscópica e que obteve resposta completa ao tratamento apresentou sobrevida de 88,9% em 1 ano e 70,2% em 3 e 5 anos.

Tabela 10 - Taxas de sobrevida de 1, 3 e 5 anos em diferentes subgrupos de pacientes

	1 ano	3 anos	5 anos	p
Resposta				
Completa	90,60%	71,80%	60,60%	< 0,001
Parcial	82,40%	28,40%	20,30%	
Invasão vascular				
Sem invasão	84,40%	42,50%	29,70%	0,008
Com invasão	33,30%	0%	0%	
Tamanho do > tu				
Até 20 mm	84,00%	48,50%	38,90%	0,021
> 20 mm	81,70%	33,50%	11,20%	
Rastreamento				
Sob rastreamento	87,20%	47,70%	47,70%	0,049
Sem rastreamento	80,10%	36,80%	11,20%	
Caso ideal				
< 20mm, s/inv, RC	88,90%	70,20%	70,20%	

4.7 ANÁLISE UNIVARIADA

Na identificação de fatores que influenciam a sobrevida, as variáveis abaixo foram testadas individualmente pelo método de Kaplan-Meier, categorizadas conforme descrição subsequente:

- Sexo: masculino ou feminino
- Idade: < 55 anos e 55 ou mais anos
- Etiologia da cirrose: VHC, VHB ou outros
- Child: A, B ou C
- Número de tumores (N_TR1UM): único ou múltiplo
- Tamanho do maior tumor ao diagnóstico (T_TUMOR): ≤ 20 mm e > 20 mm
- Lobo onde se situava o maior tumor: direito ou esquerdo
- Aspecto ultra-sonográfico: hipo, hiper, isoecogênico ou misto
- Níveis de AFP ao diagnóstico (AFP100): até 100 ng/dl e > 100 ng/dl
- Tamanho do maior tumor ao tratamento (TAM_TRAT)
- Invasão vascular: presente ou ausente
- Número de sessões 2 (N_SESSOES2): até 2 sessões e > 2 sessões de PEI
- Número de sessões 3 (N_SESSOES3): até 3 sessões e > 3 sessões de PEI
- Volume total de etanol injetado 10 (TotalOH10): até 10 ml e > 10 ml
- Volume total de etanol injetado 20 (TotalOH20): até 20 ml e > 20 ml
- Tratamento 2: realizou TAE/TACE ou não durante seguimento
- Resposta: completa ou parcial
- Rastreamento: sob programa ou fora de programa de rastreamento

Os resultados encontram-se na tabela 11.

Tabela 11 - Análise univariada

Variável	Valores	Pacientes	p
Sexo	M	73	0,757
	F	27	
Idade	<55	43	0,57
	≥55	57	
Etiologia	VHC	64	0,407
	VHB	21	
	outras	15	
Child	A	61	0,001
	B	27	
	C	9	
N_TR1UM	1	79	0,91
	>1	21	
T_TUM	≤ 20	50	0,04
	> 20	50	
Lobo > tumor	D	69	0,864
	E	31	
Aspecto US	Hipoecogênico	53	0,711
	Hiperecogênico	13	
	Isoecogênico	14	
	Misto	20	
AFP 100	≤ 100	76	0,037
	> 100	16	
TAM_TRAT	≤ 20	37	0,009
	> 20	63	
Invasão vascular	presente	3	0,007
	ausente	97	
N_SESSOES2	≤ 2	31	<0,001
	> 2	69	
N_SESSOES3	≤ 3	61	0,011
	> 3	39	
TotalOH10	≤ 10	26	0,052
	> 10	74	
TotalOH20	≤ 20	69	0,386
	> 20	31	
Tratamento 2	sim	24	0,004
	não	76	
Resposta	completa	32	<0,001
	parcial	46	
Complicações	sim	13	0,489
	não	81	
Rastreamento	sim	61	0,013
	não	39	

Na análise univariada, apresentaram melhor sobrevida os pacientes classificados como Child A, com maior tumor de até 20 mm de diâmetro no momento do diagnóstico e principalmente no momento do tratamento, com AFP < 100 ng/dl, sem invasão vascular, participantes de programa de rastreamento para CHC. Pacientes que realizaram mais sessões de PEI (>2 e >3 sessões), que realizaram TAE/TACE durante o seguimento e que tiveram resposta completa ao tratamento também tiveram melhor sobrevida. Para as outras variáveis testadas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise da sobrevida.

4.8 ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO DE COX)

Realizou-se a análise multivariada através da regressão logística de Cox utilizando as variáveis que obtiveram significância estatística na análise univariada. Esse método identificou como variáveis independentemente associadas a sobrevida o tamanho do tumor ao diagnóstico, invasão vascular, ter realizado segundo tratamento com TAE/TACE, tipo de resposta ao tratamento e pertencer a programa de rastreamento. O “*hazard ratio*” foi estimado para cada uma dessas variáveis, conforme mostra a tabela 12.

Tabela 12 - Análise multivariada

Variável	p	Hazard Ratio	IC
T_TUM	0,021	2,6x	1,155 - 5,925
Invasão vascular	0,008	10,7x	1,836 - 63,027
Tratamento 2	< 0,001	22,8x	7,185 - 72,597
Resposta	< 0,001	251,1x	8,542 - 73,826
Rastreamento	0,049	2,1x	1,002 - 4,593

As figuras 24, 25, 26, 27 e 28 mostram as diferenças das curvas de sobrevida entre os subgrupos determinados por cada variável estatisticamente significativa na análise multivariada.

Figura 24 - Curvas de sobrevida conforme tamanho do tumor (≤ 20 mm e > 20 mm)

Figura 25 - Curvas de sobrevida conforme presença de invasão vascular

Figura 26 - Curvas de sobrevida conforme tipo de resposta ao tratamento com PEI

Figura 27 - Curvas de sobrevida conforme realização de tratamento posterior com TAE ou TACE

Figura 28 - Curvas de sobrevida conforme pertencer a programa de rastreamento para CHC

5 Discussão

5.1 CASUÍSTICA

No período abordado por este estudo, foram registrados 431 casos de pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Em 49 desses casos não foram encontradas informações sobre o acompanhamento médico dos pacientes. Dos 382 pacientes de quem se puderam obter informações de seguimento, mais de um terço ($n=141$) não foram submetidos a nenhum tipo de tratamento. Isso ocorreu porque, na maior parte das vezes, os pacientes eram encaminhados de outros serviços apresentando tumores avançados ou função hepática muito alterada, afastando qualquer possibilidade terapêutica. Esse panorama observado reflete a realidade dos serviços de saúde brasileiros, onde poucos conseguem realizar um rastreamento eficaz para o CHC.

Entre os pacientes tratados, o método mais utilizado foi a PEI (100 casos), seguido pela TAE ou TACE (74 casos). A cirurgia de ressecção foi o tratamento de escolha para 34 pacientes, ou seja, menos de 10% do total de casos. Esse número confirma dados da literatura, mostrando que apenas uma pequena fração de pacientes tem condições de ser submetida a hepatectomia para o tratamento do CHC^{36,71,76}. A ablação por radiofrequência foi utilizada em 17 casos, num período em que foi tentada a introdução desse método no Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP. Devido ao seu alto custo, não foi possível dar continuidade a essa técnica de ablação percutânea.

O transplante hepático como tratamento primário foi realizado em 16 casos. O transplante é considerado a primeira alternativa terapêutica para o CHC pequeno nos Estados Unidos²¹ e Europa²⁰ e esse baixo número poderia ser questionado. Porém, os pacientes do nosso estudo foram selecionados no período de 1997 a 2005, época em que vigorava no Brasil uma lista de espera para o transplante baseada na ordem cronológica de inscrição do paciente. Apenas em julho de 2006 foi adotada no Brasil a lista de transplante baseada no sistema de estadiamento MELD (*Model of end-*

stage liver disease), ou seja, priorizando pacientes com doença mais grave ou câncer.

5.2 PACIENTES

A maioria dos pacientes em nosso estudo era do sexo masculino (73%), como encontrado em trabalhos semelhantes^{35,36,71,72}, que relatam proporções de 2 a 3 pacientes do sexo masculino para 1 do sexo feminino. A média de idade, $56,9 \pm 11$ anos, é aparentemente mais baixa do que a de algumas casuísticas publicadas anteriormente, como a de Ebara *et al.*, no Japão³⁶, cuja média de idade foi de 61 ± 8 anos, a de Livraghi *et al.*⁷¹, na Itália, com média de 64,3 anos e a de Salà *et al.*⁷², na Espanha, que foi de 67 ± 7 anos. A etiologia da cirrose hepática foi predominantemente o vírus da hepatite C, como também ocorreu nos trabalhos europeus e nos japoneses^{35,36,71,72}, seguida de infecção pelo vírus B e etilismo crônico. Essa predominância de carcinoma hepatocelular em cirróticos por vírus C reflete a predominância de cirrose pelo vírus C observada também em nosso serviço.

5.3 ALFA-FETOPROTEÍNA

No momento de detecção do tumor, os níveis de alfa-fetoproteína foram menores ou iguais a 20 ng/dl em 54% dos casos e maiores que 20 ng/dl nos outros 46%. No estudo espanhol de Salà *et al.*⁷², 71% dos casos tinham níveis de AFP de até 20 ng/dl, enquanto que no japonês de Ebara *et al.*³⁶, essa taxa foi de 44%. Apenas 9 pacientes (9,8%) apresentavam níveis de AFP superiores a 200 ng/dl. Em outras três séries publicadas^{35,36,77}, esse percentual variou de 10 a 14%. Não estão esclarecidos os fatores que provocam essas diferenças, mas desses números depreende-se que, mesmo quando utilizado um valor de corte tão baixo quanto 20 ng/dl, a sensibilidade da AFP para diagnóstico do CHC pequeno é bastante baixa. Nas diretrizes publicadas em 2005 pela AASLD²⁰, essa sensibilidade foi descrita como sendo de 60% e o valor preditivo positivo, de 84,6%, para

esse valor de corte. No presente estudo, a dosagem de AFP foi de pouco valor para estabelecimento diagnóstico do CHC. Mesmo assim, nesta amostragem esse exame teve um valor importante: em 23 casos (25%) a elevação de alfa-fetoproteína a níveis acima de 20 ng/dl deflagrou a realização de novos exames de imagem que resultaram na identificação do tumor. Em 7 desses casos, o nódulo tumoral só foi identificado através da realização da tomografia computadorizada e deixaria de ser diagnosticado se esse exame não tivesse sido solicitado.

5.4 ASPECTO ECOGRÁFICO DO TUMOR

São variadas as apresentações do CHC à ecografia. Tumores maiores são em geral heterogêneos, em padrão mosaico, e podem apresentar diversas outras características secundárias como halo hipoecogênico, sombra acústica lateral e reforço acústico posterior⁷⁸. Tumores com até 2 cm de diâmetro foram descritos como sendo homogêneos, na maioria das vezes hipoecogênicos, bem ou parcialmente bem definidos. Cerca de 30% dos tumores até esse tamanho podem ser hiperecogênicos⁷⁹. Não parece haver correlação entre o aspecto ecográfico do tumor e o tipo histológico ou grau de diferenciação⁸⁰. Na nossa casuística, confirmou-se a predominância dos tumores hipoecogênicos, mas também foram encontrados tumores de outros aspectos. O achado de 20% de tumores mistos reflete a seleção de tumores maiores que 2 cm de diâmetro. Essa característica (aspecto ecográfico do tumor) não influenciou, entretanto, a probabilidade de resposta completa ou a sobrevida dos pacientes tratados.

5.5 RASTREAMENTO

Desde 1985, quando Okuda e colaboradores publicaram o seu clássico artigo sobre a história natural do carcinoma hepatocelular¹¹, consideráveis mudanças têm sido observadas no diagnóstico, tratamento e

prognóstico da doença. Uma grande diferença, que pode ser atribuída à instituição de programas de rastreamento do CHC, refere-se ao perfil de apresentação da doença: em centros que se dedicam ao acompanhamento de pacientes cirróticos, tumores hepáticos são detectados num estágio menos avançado do que o observado há cerca de 20 anos⁸¹. No Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de 1987 a 1983, 68% dos CHC diagnosticados tinham mais que 5 cm de diâmetro e apenas 14% tinham menos que 3 cm. No período de 1998 a 2005, após a introdução do rastreamento, o quadro inverteu-se: 6% dos CHC foram diagnosticados com mais de 5 cm, e 65% com menos de 3 cm (dados não publicados). A maioria dos tumores detectados na atualidade são uninodulares e não apresentam invasão vascular macroscópica. Muitos pacientes apresentam-se ainda, no momento de detecção da lesão tumoral, com função hepática preservada, ao contrário do que ocorria quando o diagnóstico baseava-se no surgimento de sintomas clínicos. Essa tendência ao diagnóstico mais precoce favorece a intervenção terapêutica.

Nesta casuística, menos da metade dos pacientes faziam parte de um programa de rastreamento para detecção do CHC. Esse dado denota o perfil do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP, que, como centro terciário, recebe uma grande quantidade de pacientes encaminhados com patologias complexas. A maior parte dos pacientes com CHC era proveniente de outros serviços e não se encontrava em acompanhamento no ambulatório de Hepatologia do HCFMUSP. Interessantemente, foi observado que pertencer a um programa de rastreamento trouxe benefícios em termos de sobrevida. Como já discutido em literatura, talvez isso se deva ao diagnóstico de tumores em tamanhos menores na população rastreada, mas também a um melhor acompanhamento do paciente sob vigilância⁸². Na situação estudada, a equipe clínica que acompanhava o paciente cirrótico estava diretamente envolvida, desde o diagnóstico até o final do tratamento com PEI, diferentemente do que ocorria quando o paciente pertencia a outros serviços e continuava o acompanhamento fora do HCFMUSP.

5.6 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos do carcinoma hepatocelular foram bem estabelecidos pelo Consenso Europeu em 2001²¹ e aperfeiçoados pelo Consenso Americano publicado em 2005²⁰. A biópsia do nódulo não é mais considerada imprescindível para a realização do diagnóstico. Apesar da histologia ainda representar o padrão-ouro para o diagnóstico do CHC, algumas dificuldades são relacionadas, como a grande porcentagem de falsos negativos, que giram em torno de 30% em mãos experientes, a dificuldade de diferenciação entre um carcinoma hepatocelular bem diferenciado e um nódulo displásico de alto grau ou mesmo entre aquele e um fígado normal, por parte dos patologistas⁸² e, além de tudo, o fato de ser um exame invasivo em que algumas complicações como sangramento⁸³ e implante de células neoplásicas no trajeto da agulha^{84,85} já foram descritas. O diagnóstico através de exames de imagem tem se tornado cada vez mais freqüente e foi referendado pelo Consenso Americano de 2005²⁰, segundo o qual, para a confirmação do diagnóstico de CHC em tumores com mais de 2 cm de diâmetro, é necessário apenas um exame de imagem com estudo da vascularização, desde que seu padrão seja típico, ou seja, que mostre vascularização arterial e clareamento rápido do contraste (“wash-out”). Caso o padrão do exame não seja típico, um segundo exame de imagem demonstrando hipervascularização arterial é imprescindível para o diagnóstico. Para nódulos com tamanhos entre 1 e 2 cm de diâmetro, são necessários 2 exames de imagem dinâmicos para confirmação diagnóstica. A especificidade e valor preditivo positivo atribuídos à soma de 2 exames concordantes são de 100% e 100%, independentemente de o padrão de vascularização ser típico ou não⁸⁶. Métodos de imagem não devem, entretanto, ser utilizados para confirmação diagnóstica em nódulos menores que 1 cm de diâmetro, devido ao alto percentual de falsos positivos nessa situação. A dosagem de alfa-fetoproteína tem valor no diagnóstico do CHC no seguinte quadro: presença de uma massa ou nódulo com características de CHC, em qualquer método de imagem, associada a uma dosagem de

alfa-fetoproteína sérica maior que 200 ng/dl fecham o diagnóstico de carcinoma hepatocelular^{87,88}.

Em 1997, início do nosso estudo, os critérios diagnósticos para CHC não estavam tão bem estabelecidos. Ao se realizar a coleta de dados, foram considerados 3 critérios para diagnóstico do CHC: biópsia positiva, dosagem de alfa-fetoproteína maior que 200 ng/dl em paciente apresentando nódulo suspeito à ultra-sonografia, ou ainda lesão sugestiva de CHC à ultra-sonografia mostrando hipervascularização e clareamento rápido em um segundo exame de imagem, como tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. 68% dos diagnósticos foram realizados através do critério imagem. Em 23% dos casos o diagnóstico foi fechado através de biópsia e em 9%, através de dosagem de alfa-fetoproteína associada a imagem ultra-sonográfica. Nesse ponto, este estudo é passível de críticas, pois os critérios de diagnóstico por imagem não são os mesmos considerados na atualidade. Entretanto, apesar de apenas 23% dos pacientes terem tido seu diagnóstico estabelecido através de biópsia, 54% tiveram, ao longo de seu acompanhamento, um estudo anatomopatológico positivo para CHC, seja em biópsia realizada posteriormente ao diagnóstico ou após análise de peça de explante hepático. A maior parte dos casos com diagnóstico por imagem, que realizaram apenas um exames de imagem contrastado e dinâmico, apresentavam tumores maiores que 2 cm, havendo concordância, portanto, com os critérios atuais. Caso fossem aplicadas as diretrizes atuais para diagnóstico, apenas 8 casos seriam considerados dúvidas diagnósticas.

Note-se que, nesta casuística, o principal método diagnóstico foi o de imagem. Isso reflete uma postura adotada no serviço, que é investigar de forma mais extensiva e detalhada o surgimento de uma imagem suspeita de carcinoma hepatocelular antes de se realizar a biópsia. Ao se detectar um nódulo no programa de rastreamento ou mesmo num primeiro exame de um paciente, a primeira atitude é a solicitação de um exame de imagem de alta resolução para detalhar as características da lesão e estudar seu padrão de vascularização. No Hospital das Clínicas, devido à grande demanda, há

restrições para a realização desses exames. O mais facilmente conseguido é a tomografia computadorizada helicoidal e a maior parte dos pacientes desse estudo teve o diagnóstico confirmado através desse tipo de exame. Em menor frequência, a ressonância magnética é também utilizada. O serviço trabalha com cotas mensais regulamentadas pelo Serviço de Radiologia para a realização de CT e RNM. O diagnóstico por imagem é uma tendência observada na atualidade e vem evoluindo muito nas últimas décadas, principalmente com o desenvolvimento de novas tecnologias, como a tomografia computadorizada helicoidal *multislice*, que é de grande valor na detecção de lesões hepáticas pequenas. Contudo, não é a realidade de muitos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento usufruírem de todo esse avanço tecnológico. Mesmo assim, o diagnóstico do CHC ainda pode ser realizado através da biópsia das lesões suspeitas, a um baixo custo, investindo-se apenas no treinamento de pessoal e numa aparelhagem básica de ultra-sonografia. Na experiência japonesa de Ebara com PEI, 81,9% dos CHC foram confirmados através de biópsia³⁶.

Na população estudada, a ultra-sonografia foi o exame que detectou a presença de um nódulo suspeito em 76% dos casos. Porém, 21 casos tiveram suas lesões detectadas inicialmente por tomografia computadorizada e 3 casos, através de ressonância magnética. Em metade deles, o que motivou o pedido de exames complementares foi uma dosagem de AFP elevada. Como já discutido anteriormente, a dosagem de AFP pode ter um papel complementar no programa de rastreamento do carcinoma hepatocelular.

5.7 TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Além da ressecção cirúrgica tradicionalmente utilizada para o tratamento de tumores, métodos ablativos locais, de abordagem percutânea, mostraram-se eficazes para o tratamento de lesões tumorais pequenas de carcinoma hepatocelular e foram introduzidos na prática clínica. O transplante hepático, inicialmente usado com restrições para o tratamento

dessa neoplasia, mostrou-se uma modalidade terapêutica aceitável para o tratamento do CHC, com baixas taxas de recorrência e boa sobrevida, desde que obedecidos critérios de tamanho e número de lesões tumorais²². Embora as diretrizes atuais publicadas restrinjam a PEI a pacientes não passíveis de ressecção cirúrgica ou transplante⁴, não há comprovação que ela seja pior que os dois métodos citados. Não há estudos randomizados e controlados que comparem a PEI ao transplante ou à ressecção. Baseando-se na análise de coortes que avaliaram cada tratamento separadamente, percebe-se uma taxa de sobrevida muito semelhante entre os 3 métodos, quando respeitados critérios que selecionem pacientes adequados. Em publicação de Livraghi *et al.*, em 1995, a taxa de sobrevida de 1272 pacientes Child A, com tumores de até 5 cm de diâmetro submetidos a ressecção cirúrgica foi estimada em 49%⁷¹. Kotoh *et al.* encontraram uma sobrevida de 5 anos de 53% para pacientes com CHC submetidos a ressecção cirúrgica, contra 64% para pacientes submetidos a PEI⁸⁹. Onodera *et al.* obtiveram sobrevida de 3 anos de 53% para a ressecção cirúrgica e 90% para PEI⁹⁰. Por outro lado, Aarii *et al.* reportaram vantagens na sobrevida para pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, com taxa estimada em cerca de 50% em 5 anos³⁸. O transplante hepático pode ser mais vantajoso que a PEI por apresentar menor recorrência/recidiva da doença, além de promover a resolução da cirrose hepática. Foram reportadas taxas de sobrevida de 5 anos variando entre 60 e 75%^{91,92}, mas essas estimativas podem variar amplamente de acordo com a técnica e experiência de cada serviço. Além dos tratamentos em monoterapia, alternativas que já começaram a ser empregadas são as combinações entre dois ou mais métodos, como ressecção e transplante, TAE/TACE e transplante, tratamentos ablativos percutâneos e transplante. O objetivo dessa abordagem é evitar a progressão tumoral em pacientes que aguardam o transplante, quando a expectativa do tempo de espera pela doação do órgão for longa.

5.8 INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL (PEI)

A injeção percutânea de etanol foi introduzida em 1982 no Japão por Sugiura *et al.*²⁷ para o tratamento de CHC pequenos e desde então vem sendo utilizada em todo o mundo. Sua eficácia em causar redução tumoral ou necrose completa foi demonstrada em estudos que avaliaram segmentos hepáticos contendo nódulos tumorais submetidos a PEI posteriormente ressecados^{83,84}. Em um deles, a injeção de etanol foi capaz de provocar necrose tumoral completa em 17 de 23 nódulos tratados⁷¹. O álcool absoluto injetado dentro do tumor causa necrose coagulativa do tecido tumoral e da camada mais próxima de parênquima adjacente e provoca trombose e oclusão dos vasos sanguíneos que nutrem a neoplasia.

Diversas vantagens podem ser atribuídas a esse procedimento terapêutico. Uma delas é que se trata de um processo bastante seletivo para o tecido neoplásico, que causa mínimo dano hepático. O álcool difunde-se mais facilmente pelo tumor, cujo tecido é menos denso do que o do fígado cirrótico adjacente, e que é freqüentemente limitado por uma cápsula. Não há perda importante de tecido hepático não-tumoral, como ocorre nas cirurgias de ressecção. Além disso, o etanol não é tóxico e pode ser aplicado no fígado repetidamente. No aspecto técnico, o procedimento é simples e reprodutível, facilmente realizado por ultrassonografistas experientes, tem baixo custo e pode ser realizado com segurança na maioria dos pacientes, excetuando-se naqueles cuja função hepática esteja muito deteriorada⁷³.

Como infiltração de células neoplásicas ocorre comumente na periferia do tumor, a PEI deve ser preferencialmente utilizada em pacientes com nódulos de até 3 cm de diâmetro, para que sua ação atinja uma margem de segurança. No presente estudo, nódulos de tamanhos maiores foram submetidos à PEI. Na época em que o procedimento foi iniciado no serviço, tumores maiores que 3 cm de diâmetro haviam sido tratados em outras séries de pacientes publicadas^{35,71,72,77}, com resultados aceitáveis. Posteriormente foi constatado que o grau de necrose provocado pelo álcool

absoluto está relacionado ao diâmetro do tumor e a PEI é atualmente indicada apenas para tumores de até 3 cm de diâmetro.

Outra vantagem associada à PEI é a segurança do método. As séries relatadas mostram um percentual de complicações graves de aproximadamente 2%^{36,71,96}. Na nossa série, a taxa de complicações foi semelhante à da literatura. Um paciente evoluiu com colecistite aguda após o tratamento, o que resultou em óbito um mês depois. Em outro paciente foi detectado implante tumoral no trajeto da agulha. Esse paciente, embora tenha sido retirado da lista de transplante, encontrava-se vivo na data da conclusão da pesquisa, cerca de 6 anos após a realização da PEI. Outras complicações relatadas e que ocorreram em 11 pacientes, como desenvolvimento de ascite, derrame pleural e encefalopatia hepática, foram consideradas complicações menores, com possibilidade de tratamento. A sobrevida média do grupo que apresentou complicações menores foi de 24 meses e variou de 9,4 a 52,6 meses.

5.9 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

Uma das questões mais difíceis em tratamentos intervencionistas de ablação percutânea é a correta confirmação da necrose completa do tumor tratado. A prova da eficácia do tratamento seria indicada pela ausência de células tumorais viáveis, o que é impossível de se comprovar histologicamente. Nova biópsia da lesão tratada só poderia ser considerada confiável para avaliação da resposta terapêutica quando mostrasse malignidade viável, e não quando resultasse negativa. Dosagem de AFP tem utilidade limitada, já que seus níveis são na maior parte das vezes normais ou baixos no momento do diagnóstico da neoplasia e, mesmo quando há elevação de seus valores, sua diminuição ou retorno a patamares normais podem ocorrer mesmo quando a necrose tumoral é parcial⁹⁷. Até então a avaliação do efeito terapêutico dos procedimentos de ablação percutânea é baseado em exames de imagem. A ultra-sonografia não é adequada para esse fim, já que é praticamente impossível diferenciar ecograficamente a

área de necrose produzida pela PEI das áreas de tecido neoplásico viável⁹⁸. A redução do tamanho tumoral ocorre com o tempo e pode ser avaliada por ultra-sonografia⁷³, mas esse parâmetro exige um período observacional demasiadamente longo, inaceitável para se obter essa resposta. O uso da ultra-sonografia contrastada vem crescendo para avaliação do CHC, mas ainda apresenta limitações importantes. Alguns tumores primários, como os bem diferenciados grau 1 de Edmondson, podem não demonstrar um contraste intra-tumoral distinto⁹⁹. Pequenas porções de tecido neoplásico viável podem deixar de ser detectadas por esse método, especialmente em lesões localizadas em áreas anatômicas difíceis de explorar, como a cúpula hepática⁹⁷. Finalmente, consideramos que essa técnica ainda encontra-se num estágio inicial de uso clínico⁹⁷, especialmente em nosso país, e necessita ser mais bem testada para comprovação de sua especificidade e reprodutibilidade.

O uso da tomografia computadorizada dinâmica contrastada e da ressonância nuclear magnética são os métodos padronizados para avaliar a resposta do tratamento do CHC com PEI¹⁰⁰. Na CT dinâmica, lesões tratadas com PEI aparecem como áreas hipoatenuantes e sem captação de contraste, tanto na fase arterial quanto na portal. Entretanto, é observada forte captação de contraste na fase arterial em áreas de tecido neoplásico viável, que se sobressaem em relação ao contraste leve apresentado pelo parênquima hepático não-tumoral adjacente⁹⁷. O padrão de contraste da área adjacente ao tumor tratado deve ser cuidadosamente observado. Em particular, o achado de uma área cuneiforme de captação de contraste na periferia do tumor tratado logo após o tratamento não deve ser confundido com infiltração por células tumorais viáveis, representando mais freqüentemente uma área de anormalidade de perfusão comumente observada após a PEI. Essas anormalidades de perfusão periféricas ao local do tratamento são provavelmente causadas por uma trombose química induzida pelo álcool nos ramos portais ao redor da lesão ou por *shunts* arteriovenosos produzidos pela inserção da agulha no tumor¹⁰¹. Outro aspecto que não deve ser interpretado como persistência de neoplasia é a

presença de um halo hipercaptante na periferia do nódulo tratado, que normalmente representa tecido inflamatório de granulação normal após o dano celular ocorrido. Nesses casos, a imagem hiperatenuante em forma de halo é observada tanto nas fases arterial quanto portal, enquanto que nos casos de persistência do tumor, o contraste se dá apenas na fase arterial, deixando de ser observado na fase portal¹⁰². A distinção entre esses artefatos e tecido tumoral pode ser difícil e exigir comparação entre as imagens pré e pós-tratamento ou o acompanhamento através de tomografias ou ressonância magnética seriadas.

Na ressonância magnética, além do estudo dinâmico conseguido com a injeção de contraste, à maneira do realizado na tomografia computadorizada, uma área de tumor viável pode ser detectada através da persistência do padrão de alto sinal em imagens ponderadas em T2. As áreas tumorais que sofreram necrose coagulativa por ação do álcool surgem, por sua vez, como áreas hipointensas em T2^{103,104}. Como já relatado, entretanto, há tumores que não apresentam o padrão hiperintenso em T2 num momento pré-tratamento e essa característica não pode, nesses casos, ser usada para avaliar persistência ou recidiva da neoplasia¹⁰².

Neste trabalho, a tomografia helicoidal dinâmica foi utilizada para avaliação da resposta à PEI, e em alguns casos, dúvidas foram esclarecidas com o auxílio da ressonância nuclear magnética. O equipamento utilizado e a técnica não foram padronizados: alguns exames de controle foram até mesmo realizados em serviços externos. Por isso, não obtivemos aqui uma avaliação da resposta terapêutica protocolada e controlada, mas sim uma reprodução do que ocorre na prática clínica diária. Para minimizar erros nessa avaliação, os mesmos exames de imagem foram apreciados por dois médicos experientes e, se houvesse de discordância de resultados, os casos eram debatidos até que se chegasse a um consenso.

Diferentemente de alguns estudos prévios, como o japonês de Ebara³⁶, em que a resposta completa ao tratamento foi obtida em todos os casos, no nosso trabalho encontramos muitos casos de resposta incompleta.

Como será discutido à frente, isso pode ter ocorrido devido a volume de etanol injetado ou número de sessões de PEI insuficientes. Entretanto, a única variável identificada por análise univariada como preditora de boa resposta ao tratamento foi número de sessões de PEI maior que 2. Nenhum caso de resposta ausente foi identificado, talvez pelo fato do exame de imagem de controle ter sido realizado cerca de 1 mês após o término da PEI – período provavelmente insuficiente para que se observasse crescimento evidente da lesão.

5.10 SOBREVIDA

Com a comprovação do benefício de variadas formas de tratamento, tornou-se eticamente impossível observar a história natural dos carcinomas hepatocelulares pequenos sem realizar intervenções terapêuticas. Dessa forma, o estudo da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular é realizado, no presente, em séries de pacientes tratados.

Alguns artigos publicados avaliaram a sobrevida de pacientes com CHC submetidos à injeção percutânea de etanol. Esse procedimento, introduzido em 1983 por Sugiura e colaboradores²⁷, foi adotado por outros grupos no Oriente e na Europa para tratamento de CHC pequenos. Séries de pacientes mostram sua utilização para tratamento de nódulos tumorais de até 6 cm de diâmetro, sendo que posteriormente o tamanho tumoral (até 2 ou 3 cm de diâmetro) foi identificado como um fator determinante da resposta ao tratamento. Na Universidade de Chiba, Japão, a sobrevida de 1, 3, 5 e 10 anos foi de 99,2%, 81,6%, 60,3% e 20,7%³⁶. Nessa casuística, os pacientes selecionados obedeciam a critérios de inclusão rigorosos: apresentavam tumores de até 3 cm de diâmetro, número máximo de lesões igual a 3, com visualização completa das lesões pela ultra-sonografia, ausência de invasão vascular ou trombo tumoral, ausência de ascite volumosa, boas condições de coagulação sanguínea, níveis de albumina sérica maiores que 2,5 g/dl e bilirrubina sérica menor que 3 mg/dl. Na casuística italiana publicada em 1995, com 293 pacientes de classificação

funcional Child A, com tumores únicos de até 5 cm de diâmetro, a sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi de 98%, 79% e 47%⁷¹. Na nossa casuística a sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi de 83%, 41% e 29%, mais baixa que as apresentadas anteriormente. Deve-se ressaltar, porém, que os critérios de seleção foram bastante abrangentes: foram alcoolizadas lesões tumorais de até 5 cm, e, em 3 casos, invasão vascular macroscópica havia sido detectada. Apenas 63% dos pacientes eram Child A e 9% eram Child C. 2 pacientes apresentavam 4 nódulos tumorais no momento do diagnóstico. Fatores relacionados ao tratamento diferiram bastante também entre o nosso levantamento e outros realizados: enquanto na casuística de Salà a média de etanol injetado foi de 22 ± 13 ml de etanol numa média de 7 ± 4 sessões⁷², no nosso serviço o volume de etanol injetado foi em média de 17 ± 14 ml, numa média de $3 \pm 1,5$ sessões. O número de sessões foi identificado na nossa análise como único fator preditor de resposta completa ao procedimento. A casuística japonesa de Ebara e colaboradores apresenta valores de etanol injetados mais próximos à nossa, com uma média de $14,6 \pm 5$ ml em uma média de $5 \pm 1,5$ sessões³⁶. Entretanto, deve-se observar que os tumores tratados eram menores e o tratamento, muito mais homogêneo, como evidenciado pelo desvio-padrão de 5 no volume de etanol injetado (contra 13 na nossa casuística). Englobamos em nossa casuística 26 pacientes que receberam injeção de menos que 10 ml de etanol na principal lesão tumoral. Dentre esses, a maioria (13 pacientes) recebeu menos que 6 ml de etanol injetado. 31 pacientes realizaram menos que 3 sessões de alcoolização. Essas diferenças deveram-se provavelmente ao pior grau de função hepática em que se encontravam nossos pacientes (37% Child B ou C), que evoluíam com piora do estado clínico, piora dos níveis de coagulação sanguínea e da função hepática em geral ao longo do tratamento com PEI, impossibilitando o término do tratamento. Outro fator que pode ter influenciado essa baixa adesão ao tratamento foi o fato de uma parte considerável da nossa casuística ser formada por pacientes externos à Gastroenterologia Clínica, em alguns casos até mesmo provenientes de outros estados, que não retornaram para o término do tratamento.

Finalmente cabe observar que, provavelmente em consequência de todos os fatores aqui apresentados, a taxa de resposta completa à PEI nesta casuística foi de 41%, diferentemente da casuística de Ebara, em que essa mesma taxa foi de 100%³⁶ ou de Salà, com 73% de resposta completa inicial⁷².

As taxas de sobrevida encontradas foram independentemente relacionadas, pela análise multivariada, ao tipo de resposta ao tratamento, presença de invasão vascular, tamanho do maior tumor, realização de tratamento de resgate com embolização ou quimioembolização posteriormente ao tratamento com PEI e pertencer a programa de rastreamento, como revelou a análise multivariada pela regressão logística de Cox. Resposta completa ao tratamento já havia sido identificado como o principal fator relacionado a sobrevida no estudo espanhol⁷². No nosso trabalho, foram pesquisadas variáveis que poderiam influenciar na resposta ao tratamento, como: tamanho do tumor, segmento hepático em que se localizava o maior tumor, ecogenicidade ultra-sonográfica, número de sessões de PEI realizadas, volume total de etanol injetado, intervalo de tempo entre a suspeição do tumor e tratamento, intervalo entre a suspeição e o diagnóstico definitivo e intervalo entre o diagnóstico e o tratamento. Embora a única variável relacionada à resposta completa pela análise univariada tenha sido o número de sessões de PEI realizadas, o pequeno número de casos com resposta completa estudados (n=32) não permite uma conclusão definitiva.

No subgrupo de pacientes que obtiveram resposta completa, a sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi de 90,6%, 71,8% e 60,6%, valores bem mais próximos aos das outras séries citadas. Naqueles pacientes em que a resposta foi apenas parcial, essas taxas foram respectivamente 82,4%, 28,4% e 20,3%. Pacientes cujo maior tumor media até 2 cm de diâmetro apresentaram sobrevida de 84%, 48,5% e 38,9%, contra 81,7%, 33,5% e 17,4% daqueles que tinham o maior tumor maior que 20 mm. Pacientes sem invasão vascular macroscópica no momento do diagnóstico apresentaram sobrevida de 1, 3 e 5 anos de 84,4%, 42,5% e 29,7%, enquanto naqueles

com invasão vascular, as respectivas taxas foram de 33%, 0% e 0%. Embora o número de casos com invasão vascular tenha sido pequeno ($n=3$), foi possível conseguir significância estatística nessa comparação, o que ressalta a importância da associação. Resposta completa ao tratamento e tamanho do tumor menor do que 2 cm já haviam sido identificadas em outros estudos como variáveis preditoras de melhor sobrevida. Invasão vascular foi uma variável excluída da maior parte dos estudos no momento da seleção dos pacientes. Outras variáveis preditoras de sobrevida anteriormente identificadas são estágio segundo a classificação de Child-Pugh e níveis de alfa-fetoproteína, que surgiram como fatores preditores de sobrevida nesta casuística apenas na análise univariada. No nosso estudo, outros dois fatores foram relacionados a melhor sobrevida: um deles, ter realizado TAE ou TACE como terapia de resgate posteriormente à PEI, pode ser explicado pela grande proporção de pacientes que obtiveram apenas resposta parcial ao tratamento com PEI. Na evolução, esses pacientes provavelmente apresentaram crescimento do tumor, recorrência local ou recorrência em outro segmento hepático e podem ter se beneficiado de nova terapia com TAE ou mais provavelmente com TACE, cujo benefício em termos de sobrevida já foi demonstrado em meta-análise previamente publicada. O outro fator identificado, pertencer a um programa de rastreamento, é também inédito na literatura. Pode estar relacionado a um diagnóstico mais precoce do tumor em pacientes com melhores condições clínicas ou até mesmo refletir um grupo em que o tratamento e o acompanhamento da doença tenham sido feitos de uma forma mais controlada e mais cuidadosa. Entretanto, essa variável complexa merece cuidado em sua interpretação: em primeiro lugar, por causa do valor limítrofe de sua significância estatística ($p=0,049$) e também porque essa diferença pode ser atribuída a um viés provocado pelo diagnóstico precoce (“lead time bias”): como o tempo de sobrevida foi calculado do momento do diagnóstico até um evento final, pacientes rastreados podem ter apresentado sobrevida maior apenas pelo fato de terem realizado seu diagnóstico mais precocemente que a população não rastreada.

Finalmente, foi realizada como última análise uma estimativa de sobrevida para um grupo que preencheu critérios de seleção ideais: os pacientes com os principais tumores menores ou iguais a 2 cm de diâmetro, sem invasão vascular macroscópica no momento do diagnóstico e que obtiveram uma resposta completa ao tratamento. As taxas encontradas foram de 88,9%, 70,2% e 70,2%. Nesse grupo incluíam-se apenas 18 pacientes (de 78 que puderam ter sua resposta avaliada) e os fatores que mais contribuíram para a exclusão de pacientes para essa análise foram o tamanho do tumor no momento do diagnóstico e a impossibilidade de se obter resposta completa (25 excluídos do grupo ideal por apresentarem os dois fatores, 21 excluídos por terem tido resposta parcial e 14 excluídos por terem tamanho maior que 2 cm ao diagnóstico). As taxas de sobrevida encontradas nesse grupo ideal são excelentes, até mesmo quando comparadas aos grupos de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica ou a transplante hepático. Embora tão poucos pacientes tenham atendido a esses critérios de seleção, esse quadro pode ser modificado com a implementação de programa de rastreamento e vigilância para o carcinoma hepatocelular com alcance global entre a população de cirróticos, visando identificar tumores pequenos, melhorando a técnica de tratamento ao aumentar o volume de etanol injetado e o número de sessões, e controlando melhor os pacientes em protocolo de tratamento. Essas medidas, que podem ser conseguidas na maior parte dos serviços comprometidos com o tratamento do carcinoma hepatocelular sem grandes investimentos em aparelhagem e sem grandes alterações em sua rotina, podem significar um aumento importante na sobrevida dos pacientes tratados com PEI, que pode chegar, como mostra este trabalho, a 70% em 5 anos.

Uma das principais críticas realizadas a esse tipo de estudo que avalia a sobrevida dos pacientes com CHC é que em geral, sofrem do viés do diagnóstico precoce (“lead-time bias”), ou seja, têm sua sobrevida superestimada não por benefício do tratamento, mas por terem tido o CHC diagnosticado mais precocemente. Esse problema só seria resolvido numa comparação de grupos semelhantes de pacientes tratados contra não

tratados. Não é possível realizar um estudo com esse desenho nos tempos atuais, em que o tratamento do CHC está bem estabelecido. Entretanto, nesse estudo, dois grupos distintos acabaram surgindo: o grupo com resposta completa e o grupo com resposta parcial. O segundo, cujo tratamento foi insuficiente, comporta-se provavelmente como um grupo não tratado e, quando comparado ao grupo cuja resposta ao tratamento foi completa, apresentou taxas de sobrevida significativamente piores. Evidentemente, esses dois grupos delineados não foram randomizados e controlados, mas apresentam características semelhantes em relação ao grau de função hepática dos pacientes e em relação às características de seus tumores. Assim, concluímos ser muito provável que a injeção percutânea de etanol tenha um efeito positivo real na sobrevida dos pacientes tratados.

5.11 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo é o primeiro no Brasil e na América Latina a descrever a resposta de pacientes com CHC tratados com PEI e a sobrevida relacionada a esse tipo de tratamento. Contudo, devido ao seu caráter retrospectivo, apresenta algumas limitações. Não havia no período avaliado pelo estudo um protocolo de acompanhamento dos pacientes após a realização da PEI. Por isso, não foi possível obter informações sobre recidiva e recorrência tumoral. A maioria das publicações que avaliaram os resultados da PEI fornecem essas informações e detectaram o que parece ser o principal problema desse tipo de tratamento. Como a PEI trata os tumores localmente, não impede o surgimento de novas lesões no mesmo segmento ou em outras regiões do fígado. Os primeiros resultados da PEI publicados, por Ebara et al, em 1990, relatam uma taxa de recorrência de 33,8% em 1 ano, 60,8% em 2 anos e 65,7% em 3 anos⁷³. Em 46 pacientes que apresentaram algum tipo de recorrência, 33,3% tiveram recorrência local e 66,7%, recorrência em outro segmento. Na publicação mais recente do mesmo grupo japonês³⁶, a recorrência foi de 18,7% em 1 ano, 62,1% em 3

anos e 81,7% em 5 anos. Em 28% dos casos, a recorrência aconteceu no mesmo segmento do tumor tratado, em 55,6% em outros segmentos e em 16,2%, em ambos os segmentos. Lencioni *et al.* relataram taxas de recorrência de 15%, 51% e 78% em 1, 3 e 5 anos³⁵. Salà *et al.* encontraram nos mesmos períodos recorrência de 16%, 36% e 51%⁷². Essas taxas são muito próximas às encontradas em séries de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica (75 a 100% em 5 anos).

Outra limitação importante do estudo, ainda atribuída ao seu caráter retrospectivo, é não ter sido possível separar as causas de óbito por falência hepática e por progressão tumoral. Na literatura, o óbito é atribuído a progressão tumoral quando a neoplasia ocupa pelo menos 50% do volume hepático no momento do óbito, quando êmbolos tumorais são observados no tronco portal, no ramo primário da veia porta e/ou na veia cava inferior e quando a causa direta do óbito for ruptura do tumor ou metástases remotas. Segundo as experiências anteriores, o óbito por progressão tumoral ocorre em cerca de 25 a 60% dos casos^{36,72}.

Contudo, este estudo pode ser considerado um ponto de partida para análises futuras no Brasil e na América Latina. No nosso serviço, sua realização contribuiu para melhorar a estruturação de nossa assistência médica, ao estimular um maior controle de nossos pacientes e o aperfeiçoamento do diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular, e ainda para a formação um banco de dados de pacientes com CHC. Consideramos, em última análise, que os resultados obtidos com este estudo representem uma forte razão para que a injeção percutânea de etanol continue a ser empregada para o tratamento do carcinoma hepatocelular, e para que seu uso seja estimulado, divulgado e ensinado, em nosso país e em países com realidades semelhantes à nossa ao longo de todo o mundo.

6 Conclusões

1. A sobrevida de pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular submetidos ao tratamento com injeção percutânea de etanol foi de 83% em 1 ano, 41% em 3 anos e 29% em 5 anos.
2. As variáveis independentemente associadas a sobrevida foram: tamanho do maior tumor de até 2 cm de diâmetro, ausência de invasão vascular, resposta completa ao tratamento, realização de embolização ou quimioembolização como terapia de resgate posteriormente à injeção percutânea de etanol e pertencer a um programa de rastreamento para o carcinoma hepatocelular.
3. Uma melhor seleção de pacientes que serão submetidos à injeção percutânea de etanol e o aperfeiçoamento da técnica do tratamento objetivando melhorar as taxas de resposta completa podem contribuir para a melhora da sobrevida associada a esse tipo de tratamento, potencialmente associado a sobrevida de 88,9% em 1 ano e 70,2% em 3 e 5 anos, como observado num subgrupo selecionado deste estudo.

7 Anexos

ANEXO I

À CEC

Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e

À CAPPesq - HCFMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP.

Ilmos. Senhores,

De acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96 de 10 de outubro de 1996, parágrafo IV.3, item c, vimos solicitar através deste documento a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido para o projeto de pesquisa intitulado **“Avaliação da injeção percutânea de etanol como tratamento para carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos: experiência de 8 anos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”**. Trata-se de um projeto de pesquisa de caráter retrospectivo, cuja metodologia consiste na coleta de dados de prontuários, de bancos de dados informatizados e da análise de arquivos de exames de imagem, no período de 1º de setembro de 1997 a 31 de dezembro de 2005. A solicitação faz-se necessária porque grande parte dos pacientes estão impossibilitados de serem contactados, por alteração de cadastro ou falecimento.

A condução do projeto de pesquisa e seus resultados não influenciarão nas decisões sobre o tratamento dos pacientes. Não haverá riscos ou benefícios para a população envolvida. A pesquisa que pretende ser realizada é bem fundamentada pela literatura científica, obedece a uma metodologia científica adequada e bem definida e será realizada por pesquisadores idôneos, não vinculados a patrocinadores. Justifica-se devido a sua relevância social e enquadra-se em todas as exigências da resolução CNS 196/96.

Asseguramos que todas as providências serão tomadas para preservar a privacidade dos pacientes e a confidencialidade das informações coletadas. Em nenhum momento os envolvidos terão sua identidade revelada e nenhuma informação será associada aos mesmos.

Comprometemo-nos a informar à Comissão de Ética sobre o desenvolvimento do projeto na forma regulamentada e sempre que houver solicitação por parte dessa entidade.

Atenciosamente,

Luciana Teixeira de Campos Cella
Pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa
CRM-SP: 91267

Dra. Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo
Orientadora do projeto de pesquisa
CRM-SP: 65879

ANEXO II

Sistema Gestão da Pesquisa HCFMUP |

Página 1 de 1

usuário: **lucianatcampos** | [Configurações](#) | [Ajuda](#) | [Sair](#)

Principal Novo Protocolo Enviar à CAPPesq Localizar Alterar Senha

Total: 1 protocolo(s) encontrado(s)

Listar: Seleccione...

clique no ícone (?) para visualizar a observação do CEP

Histórico da Pesquisa:

Protocolo	Situação	Data
1930	PROTOCOLO CADASTRADO	2007-12-19
1930	SUBMETIDO A CAPPESQ	2008-01-09
1930 0032/08	TRIAGEM - ACEITO	2008-01-18
1930 0032/08	EM ANÁLISE	2008-02-14
1930 0032/08	APROVADO	2008-04-02

Desenvolvido por [NAPesq - Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica](#) | [Diretoria Clínica](#)
2006 - 2007 | [HCFMUSP](#)

8 Referências

- 1) El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.
- 2) Bosch FX. Global epidemiology and hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Tabor E, ed. *Liver Cancer*. Churchill Livingstone, New York, 1987:13-28.
- 3) Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, *et al.* Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
- 4) Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, Tanaka E. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004;127:s17-s26.
- 5) Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LAG, Wu X, Jamison PM, Wingo PA, Howe HL, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3-27.
- 6) La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Negri E, Levi F. Trends in mortality from primary liver cancer in Europe. *Eur J Cancer* 2000;36:909-915.
- 7) Simonetti RS, Cammà C, Fiorello F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36:962-972.
- 8) Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;31:508-513.

-
- 9) Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:s35:s50.
 - 10) Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, *et al.* Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-1741.
 - 11) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, *et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
 - 12) Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999;31:133-141.
 - 13) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-755.
 - 14) Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Makuuchi M, Omata M. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005;54:419-425.
 - 15) Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-215.

-
- 16) Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, *et al.* Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769.
 - 17) Liver (including intrahepatic bile ducts). In: Green F, Page D, Fleming I, *et al.*, editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*, 6th ed. New York: Springer;2002, p.131-144.
 - 18) Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
 - 19) Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 1990;65:1864-1866.
 - 20) Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2005;42(5):1208-1235.
 - 21) Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, *et al.* Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
 - 22) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
 - 23) Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):311-322.

-
- 24) Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995;221(3):291-298.
 - 25) Primary liver cancers in Japan. *Cancer* 1980;45:2663-2669.
 - 26) Sato S, Shiratori Y, Imamura M, Teratani T, Obi S, Koike Y *et al.* Power Doppler signals after percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma predict local recurrence of tumors: a prospective study using 199 consecutive patients. *J Hepatol* 2001;35:225-234.
 - 27) Sugiura N, Takara K, Ohto M, Okuda K, Hirooka N. Ultrasound-guided ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol Jpn* 1983;21:920 (em japonês).
 - 28) Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. *Liver transplantation* 2004;10(2):s91-s97.
 - 29) Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Percutaneous ethanol injection therapy for liver tumors. *Eur J Ultrasound* 2001;13(2):95-106.
 - 30) Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, de Stefano G, Perrotta A, Aloisio V, Voza A, Finizia L, Alaia A, Del Viscovo L. Percutaneous ethanol injection under general anaesthesia for hepatocellular carcinoma: 3 years survival in 112 patients. *Eur J Ultrasound* 1998;8:201-208.
 - 31) Livraghi T, Vettori C, Torzilli G, Lazzaroni S, Pellicanò S, Ravasi S. Percutaneous ethanol injection of hepatic tumours: single-session therapy under general anesthesia. *Am J Radiol* 1993;161:1065-1069.

-
- 32) Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Takanashi R, Yoshikura K, Komatsu Y, *et al.* Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer* 1991;68(7):1524-1530.
- 33) Vilana R, Bruix J, Brú C, Ayuso C, Solé M, Rodès J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16(2):353-357.
- 34) Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Percutaneous ethanol injection therapy for liver tumors. *Eur J Ultrasound* 2001;13(2):95-106.
- 35) Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bassi AM, Moretti M, Di Giulio M, Marchi S, Uliana M, Della Campanna S, Lencioni M, Bartolozzi C. Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. *Eur Radiol* 1997;7:514-519.
- 36) Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, Kondo F, Saisho H. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43:458-464.
- 37) Liver Cancer Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. 2nd ed. Tokyo: Kanehara and Co. Ltda; 2003: 23-25.

-
- 38) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, *et al.* Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32(6):1224-1229.
- 39) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T *et al.* Significance of multicentric cancer recurrence after potentially curative ablation of hepatocellular carcinoma: a longterm cohort study of 892 patients with viral cirrhosis. *J Gastroenterol* 2003;38:865-876.
- 40) Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Hasegawa H, Makuuchi M, Okazaki N *et al.* Clinical and radiologic assessments of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. *Cancer* 1989;64:1848-1852.
- 41) Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54(8):1151-1156.
- 42) Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound* 2001;13:159-166.
- 43) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210(3):655-661.

-
- 44) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, *et al.* Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228(1):235-240.
 - 45) Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, *et al.* A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130.
 - 46) Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
 - 47) Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.
 - 48) Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46-S52.
 - 49) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-649.
 - 50) Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL *et al.* Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:1479-1486.
 - 51) Vauthey J, Lauwers G, Esnaola N, Do KA, Belghiti J, Mirza N *et al.* Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536.

-
- 52) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382.
- 53) Ikai I, Arai S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y *et al.* Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796-802.
- 54) 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;111:1018-1022.
- 55) Marin-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:13-27.
- 56) Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S *et al.* Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-1624.
- 57) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999;229:216-222.
- 58) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703-710.

-
- 59) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S *et al.* Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-207.
- 60) Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriyaama S *et al.* Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25:87-92.
- 61) Takayasu K, Marumatsu Y, Moriyama N, Hasegawa H, Makuuchi M, Okazaki N *et al.* Clinical and radiologic assessments of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. *Cancer* 1989;64:1848-1852.
- 62) Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000;31:899-906.
- 63) Salà M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M *et al.* High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294-1300.
- 64) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.

-
- 65) Bruix J, Salà M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Supl 1):S179-S188.
 - 66) Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48(Supl1):S20-S37.
 - 67) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, *et al.* Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2007;25:LBA1.
 - 68) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
 - 69) El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;127(5 Supl1):S27-S34.
 - 70) Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127(5 Supl1):S159-166.
 - 71) Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G, Zucchi A. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-108.
 - 72) Salà M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, Brú C, Bruix J. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360.

-
- 73) Ebara M, Ohto M, Sugiura N, Okuda K, Kondo F, Kondo K. Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: study of 95 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:616-626.
- 74) Livraghi T, Bolondi L, Cottone M, *et al.* No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 cirrhotic patients. *J Hepatol* 1995;22:522-526.
- 75) Kikuchi LOO. Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular pequeno [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 110p.
- 76) Jansen MC, Hillegersberg R, Chamuleau RAFM, Delden OM, Gouma DJ, Gulik TM. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. *EJSO* 2005;31:331-347.
- 77) Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, Salmi A, Torzilli G. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Cancer* 1992;69:925-929.
- 78) Kim KA, Lee WJ, Park CM, Park CK, Cha IH, Seol HY. Small hepatocellular carcinoma: ultrasonographic findings and histopathologic correlation. *Clin Imaging* 2003;27(5):340-345.
- 79) Wachsberg RH, Klein KM, Von Hagen S. Non-Asian hepatocellular carcinoma: correlation between histologic features and echogenicity. *J Ultrasound Med* 2000;19(4):231-4.
- 80) Tanaka S. The correlation between histologic features and the ecogenicity in Asian hepatocellular carcinomas (HCCs) is not applicable to non-Asian HCCS. *J Ultrasound Med* 2000;19(10):687-8.

-
- 81) Bruix J. Clinical presentation. In: Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L, editors: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. London, Greenwich Medical Media, 1997. p.53-58.
- 82) Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. Liver Transpl 2004;10(2 Suppl 1): S3-S8.
- 83) De Sio I, Castellano L, Calandra M. Hemobilia following percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in a cirrhotic patient. J Clin Ultrasound 1992;20:621-623.
- 84) Cedrone A, Rapaccini GL, Pompili M. Neoplastic seeding complicating percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma. Radiology 1992;183:787-788.
- 85) Goletti O, De Negri F, Pucciarelli M, *et al.* Subcutaneous seeding after percutaneous ethanol injection of liver metastasis. Radiology 1992;183:185-186.
- 86) Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, Boix L, Salà M, Varela M, Llovet JM, Brú C, Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular diagnosis. Hepatology 2008;47(1):97-104.
- 87) Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, *et al.* Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine needle biopsy. Hepatology 1999;30:889-893.

-
- 88) Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234:206-209.
- 89) Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S, *et al.* The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:194-198.
- 90) Onodera H, Ukai K, Nakano N, *et al.* Outcomes of 116 patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33(suppl):103-108.
- 91) Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, *et al.* Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214(3):221-229.
- 92) Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15:270-285.
- 93) Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Takanashi R, Yoshiura K, Komatsu Y, *et al.* Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: a histopathologic study. *Cancer* 1991;68:1524-1530.
- 94) Castroagudin JF, Delgado M, Martinez SM, Abdulkader I, Potel J, Tome S, Otero E, Varo E. Prospective histopathological analysis of hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ethanol injection in patients on the waiting list for liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005;37:1477-1479.

-
- 95) Becker CD, Grossholz M, Mentha G, *et al.* Ablation of hepatocellular carcinoma by percutaneous ethanol injection: imaging findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:204-210.
- 96) Seki T, Nonaka T, Kubota Y, Mizuno T, Sameshima Y. Ultrasonically guided percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1400-1407.
- 97) Cioni D, Lencioni R, Bartolozzi C. Percutaneous ablation of liver malignancies: imaging evaluation of treatment response. *Eur J Ultrasound* 2001;13:73-93.
- 98) Bartolozzi C, Lencioni R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. *Eur Radiol* 1996;6:682-696.
- 99) Bartolozzi C, Lencioni R, Ricci P, Paolicchi A, Rossi P, Passariello R. Hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous ethanol injection: evaluation with contrast-enhanced color DopplerUS. *Radiology* 1998;209:387-93.
- 100) Becker CD, Grossholz M, Mentha G, *et al.* Ablation of hepatocellular carcinoma by percutaneous ethanol injection: imaging findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:204-210.
- 101) Kim TK, Choi BI, Chung JW, Park JH, Han MC. Nontumorous arterioportal shunt mimicking hypervascular tumor in cirrhotic liver: two-phase spiral CT findings. *Radiology* 1998;208:597-603.
- 102) Ebara M, Kita K, Sugiura N, Yoshikawa M, Fukuda H, Ohto M, Kondo F, Kondo Y. Therapeutic effect of percutaneous ethanol injection on small hepatocellular carcinoma: evaluation with CT. *Radiology* 1995;195:371-377.

- 103) Kubota Y, Nakano T, Seki T, *et al.* Validity of MR imaging for monitoring effects of percutaneous ethanol injection for HCC. *Hepatogastroenterology* 1989;36:262-265.

- 104) Nagel HS, Bernardino ME. Contrast-enhanced MR imaging of hepatic lesions treated with percutaneous ethanol ablation therapy. *Radiology* 1993, 189:265-270.