

CARCINOMA HEPATOCELULAR: DIAGNÓSTICO E MANEJO CIRÚRGICO

Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Cirurgia; ²Equipe de Cirurgia Hepatobiliar e Transplantes de Fígado e Pâncreas, Serviço de Cirurgia Digestiva; ³Unidade de Radiologia Intervencionista, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

DESCRIPTORIOS - Carcinoma hepatocelular. Diagnóstico. Ressecção hepática. Transplante hepático

Correspondência:

Marcio F. Chedid
E-mail: marciochedid@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há.

Recebido para publicação: 11/04/2017
Aceito para publicação: 16/08/2017

HEADINGS - Hepatocellular carcinoma. Diagnosis. Liver resection. Liver transplantation.

RESUMO – Introdução: O carcinoma hepatocelular é neoplasia maligna agressiva com elevada morbidade e mortalidade. **Objetivo:** Revisão sobre a fisiopatologia, o diagnóstico e o manejo do carcinoma hepatocelular nos vários estágios da doença. **Método:** Revisão da literatura utilizando a base Medline/PubMed e literatura adicional. **Resultados:** O carcinoma hepatocelular é geralmente complicação da cirrose hepática. As hepatites virais crônicas B e C também são fatores de risco para o surgimento do carcinoma hepatocelular. Quando associado à cirrose hepática, ele geralmente surge a partir da evolução de um nódulo regenerativo hepatocitário que sofre degeneração maligna. O diagnóstico é efetuado através de tomografia computadorizada de abdome com contraste endovenoso, e a ressonância magnética pode auxiliar nos casos que não possam ser definidos pela tomografia. O único tratamento potencialmente curativo para o carcinoma hepatocelular é a ressecção do tumor, seja ela realizada através de hepatectomia parcial ou de transplante. Infelizmente, apenas cerca de 15% dos carcinomas hepatocelulares são passíveis de tratamento cirúrgico. Pacientes portadores de cirrose hepática estágio Child B e C não devem ser submetidos à ressecção hepática parcial. Para esses pacientes, as opções terapêuticas curativas restringem-se ao transplante de fígado, desde que selecionáveis para esse procedimento, o que na maioria dos países dá-se através dos Critérios de Milão. **Conclusão:** Quando diagnosticado em seus estágios iniciais, o carcinoma hepatocelular é potencialmente curável. O melhor conhecimento das estratégias de diagnóstico e tratamento propiciam sua identificação precoce e a indicação de tratamento apropriado.

ABSTRACT – Introduction: Hepatocellular carcinoma is an aggressive malignant tumor with high lethality. **Aim:** To review diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. **Methods:** Literature review using web databases Medline/PubMed. **Results:** Hepatocellular carcinoma is a common complication of hepatic cirrhosis. Chronic viral hepatitis B and C also constitute as risk factors for its development. In patients with cirrhosis, hepatocellular carcinoma usually rises upon malignant transformation of a dysplastic regenerative nodule. Differential diagnosis with other liver tumors is obtained through computed tomography scan with intravenous contrast. Magnetic resonance may be helpful in some instances. The only potentially curative treatment for hepatocellular carcinoma is tumor resection, which may be performed through partial liver resection or liver transplantation. Only 15% of all hepatocellular carcinomas are amenable to operative treatment. Patients with Child C liver cirrhosis are not amenable to partial liver resections. The only curative treatment for hepatocellular carcinomas in patients with Child C cirrhosis is liver transplantation. In most countries, only patients with hepatocellular carcinoma under Milan Criteria are considered candidates to a liver transplant. **Conclusion:** Hepatocellular carcinoma is potentially curable if discovered in its initial stages. Medical staff should be familiar with strategies for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma as a way to decrease mortality associated with this malignant neoplasm.


INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC), hepatocarcinoma ou hepatoma é responsável por mais de 90% das neoplasias malignas hepáticas primárias²⁰. Ele é a sexta doença maligna mais comumente diagnosticada no mundo e tem apresentado importante aumento de sua incidência, tornando-se a terceira causa mais comum de mortalidade relacionada ao câncer²⁷.

Este artigo tem o objetivo de efetuar revisão sobre a fisiopatologia, o diagnóstico e o manejo do carcinoma hepatocelular nos vários estágios da doença.

MÉTODOS

Foi realizado levantamento bibliográfico nas seguintes bases de dados indexadas: Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Pubmed. Para o levantamento dos artigos, foram utilizados os descritores controlados da Biblioteca Virtual em Saúde por meio do Decs (Descritores em Ciências da Saúde) constando de "carcinoma hepatocelular" AND "diagnóstico" AND "ressecção hepática" AND "transplante hepático" e do Mesh (Medical Subject Headings) constando "hepatocellular carcinoma" AND "diagnosis" AND "liver resection" AND "liver transplantation".

 This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

RESULTADOS

Etiologia

A cirrose hepática, definida como fibrose hepática associada à regeneração nodular²⁰, é considerada doença pré-maligna. Nos países ocidentais incluindo o Brasil, 70-80% dos casos de CHC estão associados à cirrose secundária à infecção crônica pelos vírus B ou C⁵. O álcool também é importante fator predisponente à cirrose hepática e ao CHC. Em quase todos os casos deste câncer associado à presença do HBV, há integração do genoma do HBV ao DNA do hepatócito²⁰. Além disso, há pacientes com sorologia negativa para vírus B e com presença do HBV no tumor¹⁸.

Sobretudo em pacientes obesos, a esteatohepatite não alcoólica é fator de risco para a cirrose hepática e ao CHC. Outros fatores de risco são as aflatoxinas e as doenças metabólicas hepáticas, tais como a hemocromatose, a glicogenose tipo I, a deficiência de alfa-1-antitripsina, a doença de Wilson e as porfirias. Raramente, ele pode ocorrer sem que haja fatores de risco reconhecidos¹⁸. O tipo fibrolamelar, por exemplo, na maioria das vezes não tem relação com cirrose ou doença hepática viral prévia.¹⁸

Aspectos patológicos e histológicos

O CHC pode se apresentar como tumor unifocal, multifocal ou difusamente infiltrativo²⁰. Todos os padrões demonstram amplo potencial de invasão vascular.

Quando associado à cirrose hepática, ele geralmente surge a partir da evolução de um nódulo regenerativo hepatocitário que sofre degeneração displásica. Há estímulo à angiogênese, e o nódulo recebe vascularização arterial abundante.

O tempo médio de duplicação tumoral C é de cerca de 200 dias¹². Esse tempo pode diminuir com o aumento do tumor. Até alcançar o tamanho de 2-3 cm, geralmente é bem diferenciado, encapsulado e tem baixo potencial de invasão de vasos sanguíneos. Próximo a atingir 5 cm de diâmetro, o nódulo começa a perder diferenciação e passa a apresentar invasão vascular microscópica^{3,16} adquirindo a capacidade de gerar metástases.

História natural, rastreamento e diagnóstico

De um modo geral, apenas a minoria dos casos de CHCs é passível de intervenção cirúrgica potencialmente curativa. Quando não é realizada intervenção sobre o tumor, ele costuma crescer progressivamente como uma massa que reduz a função hepática e gera metástases intra e extra-hepáticas²⁰. Nesses casos, a morte costuma ocorrer no tempo médio de 10 meses, causada por caquexia, hemorragia de varizes esofágicas ou gástricas, insuficiência hepática ou, mais raramente, por ruptura do tumor com hemoperitônio²⁰.

Pacientes com fatores de risco para o CHC devem ser submetidos rastreamento periódico. O custo-efetividade dele em pacientes com hepatopatia foi amplamente demonstrado³. Além disso, alguns estudos sugerem que o rastreamento possa conferir aumento de sobrevivência para pacientes com cirrose hepática³.

A ultrassonografia não envolve uso de radiações ionizantes, sendo amplamente disponível. Sua sensibilidade varia de 60-80%, possuindo especificidade superior a 90% em pacientes portadores de cirrose hepática⁸. Por isso, esse é o método de escolha para rastreamento de CHC em pacientes com cirrose hepática, devendo ser realizada a cada seis meses⁸.

O diagnóstico definitivo é efetuado através de TC com contraste endovenoso e/ou ressonância magnética (RM). Na TC e na RM de abdome com a utilização de contraste endovenoso, o CHC geralmente recebe importante realce na fase arterial, tornando-se hiperdenso (wash in). Nas fases portal e tardia, ele geralmente sofre rápida atenuação (wash out), tornando-se isodenso em relação ao restante do parênquima hepático. TC com multidetectors mostra sensibilidade em torno de 68% e especificidade de 93% comparados ao exame anátomo-patológico¹¹. RM apresenta resultados similares, com sensibilidade de 81% e especificidade de 85%¹¹ podendo aumentar quando são utilizados meios de

contraste hepatoespecíficos.

A American Association for the Study of Liver Diseases recomenda que, no contexto de nódulo hepático em paciente portador de hepatite B ou cirrose: a) nódulos menores que 1 cm identificados por ultrassonografia devem ser acompanhados em intervalos de três meses e não havendo evidência de crescimento em dois anos, considera-se como nódulo regenerativo; b) nódulos maiores que 1 cm devem ser avaliados por estudo dinâmico contrastado - TC ou RM - no intuito de identificar características típicas, como impregnação marcada nas fases arteriais com lavagem do meio de contraste em fase venosa; b1) se as características típicas forem identificadas, não há necessidade de métodos adicionais e está estabelecido o diagnóstico de CHC; b2) caso não haja as características típicas ao estudo dinâmico, pode ser considerada a realização de um segundo estudo dinâmico ou mesmo biópsia.

A biópsia percutânea do CHC deve ser evitada, já que pode haver disseminação tumoral no trajeto percutâneo da agulha (risco de cerca de 3%)⁸. Além disso, há risco de hemoperitônio gerado pela punção. Quando há o diagnóstico de CHC, a realização de TC de tórax é recomendada como exame adicional de estadiamento⁸. A ocorrência de metástases extra-hepáticas contraindica ressecção hepática e transplante (TXH)¹⁸.

Estadiamento do carcinoma hepatocelular

O estadiamento pré-operatório do CHC é fundamental para o delineamento do plano terapêutico. Há dois principais sistemas de estadiamento: o proposto pela Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (Tabela 1A)¹³, e da American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabela 1B)²⁴.

TABELA 1 – Estadiamento: A) Barcelona Clinic Liver Cancer; B) TNM

A	Estágio bastante inicial (o)	CHC único <2 cm, Child A, ps 0.	
	Estágio inicial (a)	Até 3 CHCs, todos menores de 3 cm, Child A-B, ps 0.	
	Estágio intermediário (b)	CHC grande e/ou multinodular, Child A-B, ps 0.	
	Estágio avançado (c)	Invasão portal, doença extra-hepática, Child A-B, ps 1-2.	
	Estágio terminal (d)	Child-Pugh C, PS 3-4.	
T – Tumor			
Tx Tumor primário não pode ser localizado.			
T0 Não há evidência de tumor primário.			
T1 Tumor único sem invasão vascular.			
T2 Tumor único com invasão vascular ou tumores múltiplos, todos com diâmetro inferior a 5 cm.			
T3a Tumores múltiplos maiores que 5 cm.			
T3b Tumor único ou tumores múltiplos com invasão de ramo maior da veia porta ou de ramo maior das veias hepáticas.			
T4 Tumor (es) com invasão direta de órgãos adjacentes, excluindo-se a vesícula biliar ou o peritônio visceral.			
N – Linfonodos regionais			
NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados.			
N0 Sem metástases em linfonodos regionais.			
B	N1	Metástases em linfonodos regionais.	
M – Metástases à distância			
M0 Ausência de metástases à distância.			
M1 Com metástases à distância.			
Estadiamento aarupado			
Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Qualquer T	N1	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

O sistema BCLC é o preferido para acessar o prognóstico e escolher tratamento. O sistema AJCC é utilizado para estabelecer prognóstico após a análise patológica do espécime cirúrgico⁸.

Tratamento

Os tratamentos com maior potencial curativo para o CHC são a ressecção e o transplante hepático. As terapias ablativas (ablação por radiofrequência (ARF), ablação por micro-ondas e alcoolização tumoral percutânea (ALC) têm pequeno potencial para cura nos tamanhos inferiores a 2 cm (estágio BCLC 0)³. Porém, as terapias ablativas são mais comumente utilizadas em pacientes em que a ressecção hepática e o TXH são contraindicados por alto risco cirúrgico devido à idade elevada e presença de comorbidades clínicas.

As indicações para ressecção cirúrgica ou para TXH levam em conta fatores como o tamanho do tumor, o número de tumores, o grau de hepatopatia e também a experiência do cirurgião com ressecções hepáticas em pacientes com cirrose hepática. A disponibilidade de doadores de órgãos também é fator a ser considerado na decisão entre hepatectomia parcial ou listagem para TXH.

O fígado cirrótico tem prejuízo de função e de capacidade de regeneração. O risco de insuficiência hepática pós-ressecções está aumentado nessa população de pacientes¹⁰. Nos com cirrose hepática, faz-se necessária avaliação do grau de comprometimento da função hepática. Essa avaliação pode ser efetuada através da classificação de Child-Pugh (Tabela 2) e também da avaliação isolada de seus componentes (albumina sérica, bilirrubina sérica, INR, ascite e encefalopatia). A estimativa quanto à presença de hipertensão porta também é fundamental na decisão da terapêutica empregada em pacientes com CHC.

TABELA 2 - Classificação de Child-Pugh da severidade da hepatopatia

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
TP (s) / INR	1-3 / <1,7	4-6 / 1,7-2,3	>6 / >2,3
Ascite	Nenhuma	Controlada	Refratária
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I-II (ou suprimida com medicação)	Grau III-IV (ou refratária)

Child A: Cirrose hepática (definida por biópsia) e escore total de 1 a 6
 Child B: Cirrose hepática (definida por biópsia) e escore total de 7 a 9
 Child C: Cirrose hepática (definida por biópsia) e escore total de 10 a 15

A volumetria hepática por TC é fundamental, devendo ser realizada rotineiramente nos pacientes nos quais se cogita a ressecção através de hepatectomia parcial¹⁰. Ela pode ser dispensada em pacientes com CHC de pequeno tamanho e localização periférica no parênquima hepático candidatos a ressecção hepática em cunha ou subsegmentectomia hepática. Quando disponível, o teste de depuração do verde de indocianina, estabelece que pacientes cirróticos cujo valor de depuração do verde for de até 14% em 15 min a infusão geralmente toleram ressecções hepáticas maiores¹⁰.

As possibilidades terapêuticas (ressecção, listagem para TXH ou opção por tratamento não cirúrgico para o CHC) devem ser discutidas com o paciente e seus familiares. A vontade de submeter-se a um ou outro procedimento sempre deve ser respeitada.

Pacientes com CHC e sem cirrose hepática são geralmente candidatos às ressecções hepáticas parciais. Por outro lado, presença de varizes de esôfago ou outros sinais de hipertensão porta tais como ascite e plaquetopenia importante (<100.000/mm³) geralmente contraindicam a realização de hepatectomia parcial. Portanto, os com cirrose Child B ou Child C são potenciais candidatos a TXH, desde que selecionáveis através dos Critérios de Milão (lesão única com até 5 cm ou até três lesões todas inferiores a 3 cm).

Antes de proceder ao tratamento com intenção curativa, seja este ressecção hepática parcial ou TXH, a extensão do envolvimento hepático e vascular pelo tumor deve ser avaliada. A análise da invasão

vascular e/ou trombo tumoral em ramos da veia cava inferior, das veias supra-hepáticas ou da veia porta é efetuada através de TC de abdome (preferencialmente com realização de angiotomografia concomitante) e/ou ressonância magnética. Invasão macrovascular de ramos da veia porta ou das veias hepáticas geralmente uma contraindica a ressecção hepática e o TXH⁸.

Avaliação pré-operatória clínica e laboratorial para operação de grande porte deve ser realizada. Além disso, para que seja submetido à ressecção hepática parcial, é necessário que o paciente apresente um status de performance igual a zero ou 1 pela escala do Eastern Cooperative Oncology Group (Tabela 3).

TABELA 3 - Escala de Performance (Eastern Cooperative Oncology Group)

0	Completamente ativo e capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.
1	Restrição às atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

Ressecção hepática parcial

Após a avaliação da extensão do tumor, das condições clínicas do paciente e da reserva funcional hepática, a pressão no sistema porta deve ser estimada. A sua estimativa é realizada idealmente através da medida do gradiente de pressão portal, a qual não deve passar de 10 mmHg. Constituem-se métodos indiretos da medida da pressão portal a avaliação de presença de varizes esofágicas por endoscopia ou mesmo de varizes em outros locais do sistema porta por TC de abdome. A contagem sérica de plaquetas é outro método de avaliação do grau de hipertensão portal. Quando diminuídas, especialmente se abaixo de 100.000/mm³, geralmente indicam hipertensão porta grave. A presença de hipertensão porta, detectada através de quaisquer dos métodos acima, constitui-se em contraindicação à realização de hepatectomia parcial¹⁰.

Citterio e cols. avaliaram os resultados de ressecção hepática parcial no tratamento do CHC em 543 pacientes⁷. Os fatores de risco mais importantes associados à descompensação hepática foram respectivamente: hipertensão porta, extensão da ressecção hepática e escore MELD superior a 9. Os autores demonstraram que pacientes sem hipertensão portal e sendo submetidos às ressecções hepáticas menores (retirada de até dois segmentos hepáticos) são considerados de baixo risco para descompensação da função hepática, com risco de óbito inferior a 5%².

Venkat e cols. avaliaram 2.097 pacientes submetidos à ressecção de CHC. A plaquetopenia com contagem inferior a 100.000/mm³ revelou-se no fator prognóstico adverso mais importante, conferindo risco de mortalidade quatro vezes superior em análise multivariada. Plaquetopenia com contagem entre 100.000 e 150.000/mm³ também foi fator prognóstico adverso estando associada à mortalidade de 1,8 vezes quando comparada aos pacientes com contagem de plaquetas normal (superior a 150.000/mm³)³¹.

A qualidade do parênquima remanescente é fator fundamental a ser considerado⁹. A reserva funcional hepática e a capacidade de regeneração do parênquima preservado (após a operação) são determinantes principais do risco de insuficiência hepática após a ressecção hepática parcial⁹. A insuficiência hepática pós-ressecção caracteriza-se por hiperbilirrubinemia prolongada, encefalopatia e coagulopatia⁹.

Em pacientes com remanescente normal, a quantidade mínima de parênquima que deve ser mantido após a hepatectomia varia entre 20-40% do volume total do fígado presente antes da ressecção hepática (Figura 1A). Além da cirrose hepática, outros fatores contribuem para piora da qualidade do fígado remanescente. São

eles, idade avançada, esteatose hepática, presença de hepatite viral crônica mesmo sem cirrose, quimioterapia prévia com oxaliplatina ou irinotecano e hemorragia transoperatória⁹.

TABELA 4 - Critérios de ressecabilidade para CHC

• Ausência de metástases à distância
• Child A*
• Ausência de hipertensão portal
• Número de plaquetas acima de 100.000/mm ³
• Em paciente com cirrose hepática, um mínimo de 50% de parênquima hepático a ser mantido após ressecção, verificado através de medida volumétrica do fígado por TC de abdome
• MELD ≤ 11
• Status de performance de Karnofsky ≥70 (ECOG 0 ou 1).

*Raramente, são operados pacientes Child B, desde que com CHCs de pequeno tamanho e com as demais condições acima preenchidas; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

Em pacientes Child A e com cirrose hepática inicial que forem considerados candidatos a hepatectomia parcial, no mínimo 50% do volume hepático inicial devem ser preservados (Figura 1B)⁹. Pacientes com cirrose em geral não são candidatos a hepatectomia parcial maior. Os Child A sem hipertensão portal, especialmente os que apresentam CHCs pequenos podem ser candidatos a hepatectomias parciais, desde que sejam realizadas através de ressecções hepáticas menores, preferencialmente ressecções segmentares ou subsegmentares (Tabela 4). A margem cirúrgica ideal para o CHC é de 2 cm.

Devido ao risco elevado de insuficiência hepática e óbito, pacientes Child C não devem ser submetidos às ressecções hepáticas parciais. Para estes, as opções terapêuticas com intenção curativa restringem-se apenas ao TXH, quando selecionáveis através dos critérios de Milão (Figura 1C).

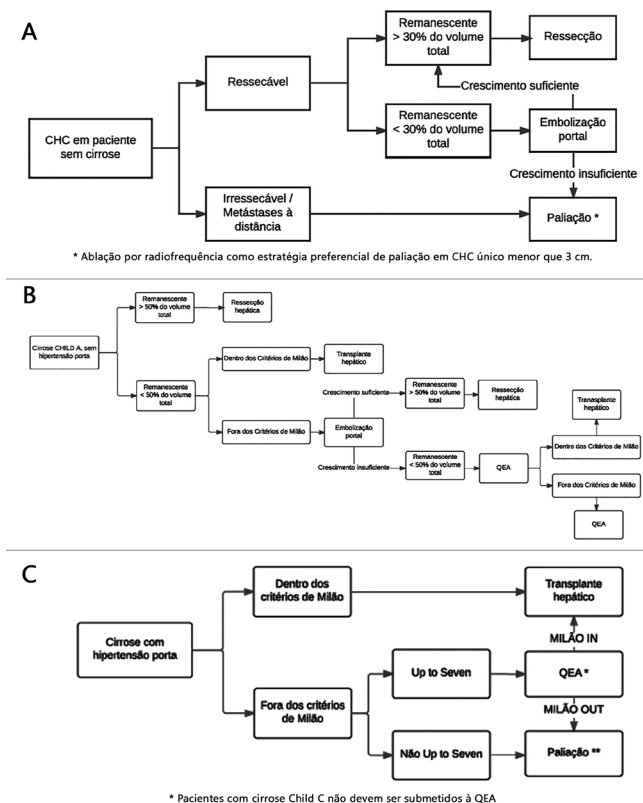


FIGURA 1 – A) Algoritmo de tratamento sugerido para CHC em paciente sem cirrose hepática; **B)** algoritmo de tratamento sugerido para CHC em pacientes com cirrose Child A sem hipertensão porta; **C)** algoritmo sugerido de tratamento para CHC associado à cirrose com hipertensão porta

Manejo em casos em que fígado remanescente é estimado como insuficiente

Quando a volumetria por TC sugere que o remanescente é insuficiente, em pacientes sem cirrose ou com cirrose estágio Child A e sem hipertensão portal, pode-se optar por embolização do ramo principal da veia porta do mesmo lado do tumor para promover o crescimento do lobo hepático contralateral (remanescente hepático).

A qualidade do remanescente também deve ser avaliada. Em muitos casos, a TC e/ou a RM podem ser suficientes para avaliar a qualidade do parênquima hepático não acometido pelo tumor. Em casos de que se planejam ressecções hepáticas maiores, a biópsia percutânea do lobo contralateral pode ser de grande valia.

O procedimento denominado ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) é outra opção em pacientes com CHC de grande tamanho e cujo remanescente de fígado estimado é de pequeno tamanho. Nesse procedimento, o paciente é submetido à laparotomia, ligadura do ramo da veia porta do mesmo lado do tumor e secção (hepatotomia) da área a ser ressecada contendo o tumor¹. O paciente é fechado, sendo reoperado em um intervalo que pode variar de uma a quatro semanas (a depender da avaliação do crescimento do remanescente), quando a porção de parênquima contendo o tumor é removida. O ALPPS propicia maior hipertrofia do remanescente hepático do que a embolização radiológica percutânea isolada, sendo mais comumente empregado em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal¹⁰.

Adjuvância pós- hepatectomia parcial

Em pacientes com hepatites virais B e/ou C, o tratamento da hepatite viral seguindo a hepatectomia parcial deve ser considerado. Os novos regimes de fármacos antivirais (ex. sofosbuvir, simeprivir, daclatasvir) alcançam eficácia superior a 90% no tratamento da hepatite C2⁹.

A indicação do uso do inibidor da tirosina quinase, sorafenib, no tratamento do CHC em estágios avançados está bem definida²¹. No entanto, sua utilização na adjuvância pós-hepatectomia parcial para o CHC é controversa. Um ensaio clínico randomizado comparando o sorafenib ao placebo envolvendo 1114 pacientes em adjuvância pós-hepatectomia parcial ou ablação do CHC foi recentemente concluído⁴. Dos incluídos, 900 receberam tratamento cirúrgico para o CHC. Esse estudo não revelou diferença de sobrevida entre o grupo de pacientes recebendo sorafenib e o grupo controle.

O tratamento quimioterápico após a ressecção pode ser utilizado com o objetivo de remover doença microscópica residual pós-ressecção, já que a recorrência do CHC nos cinco anos subsequentes à ressecção cirúrgica através de hepatectomia parcial é superior a 70%. Porém, metanálise com total de 108 pacientes incluídos em três ensaios clínicos randomizados envolvendo epirrubicina intra-arterial hepática seguido de quimioterapia endovenosa demonstrou ser a quimioterapia tratamento pouco efetivo no pós-ressecção do CHC²⁵.

Outra metanálise avaliou resultado de dois ensaios clínicos randomizados e três estudos caso-controle avaliando os efeitos da utilização de I-131 lipiodol transarterial (via artéria hepática) para quimioembolização arterial (QEA)¹⁵. Um total de 334 pacientes foram incluídos. Esse estudo detectou benefício importante e estatisticamente significativo para os que receberam I-131 lipiodol em relação ao grupo-controle¹⁵. No entanto, essa droga não foi aprovada pelo FDA, não estando disponível para uso nos Estados Unidos e em grande parte dos países.

Seleção de pacientes para transplante hepático

Cirróticos com hepatopatia crônica em estágio avançado são selecionáveis para TXH. Os pacientes com cirrose hepática e CHC e que não sejam portadores de metástases à distância e nem metástases linfonodais locais poderão ser candidatos ao

TXH. Dentre esses pacientes, aqueles que apresentarem CHC único com até 5 cm ou até três CHCs de no máximo 3 cm cada (Critérios de Milão) podem ser listados^{23,26,30}.

Os resultados do TXH são piores para pacientes que não preenchem os Critérios de Milão. Por isso, no Brasil não está autorizada a listagem para TXH àqueles cujo CHC esteja fora desses critérios. Outro fato que torna mais restrita a seleção de pacientes para o TXH é a escassez de órgãos, já que, em alguns estados do Brasil, incluindo o estado de São Paulo, o tempo de espera por fígado pode ultrapassar um ano²⁸.

A restrição de TXH para tumores maiores de 5 cm baseia-se no fato de que, com esse tamanho, a maioria dos tumores já demonstra invasão vascular microscópica, o que, de modo geral, lhes confere pior prognóstico após TXH²³.

A maioria dos pacientes cuja soma do tamanho do maior tumor com o número total de tumores não ultrapassar sete (critério up-to-seven) podem ser submetidos ao tratamento neoadjuvante por embolização arterial (EA) ou QEA para controle e diminuição da massa tumoral. Um grupo similar de pacientes que pode ser submetido a estes tratamentos com objetivo de diminuir a doença tumoral são grande parte dos com CHC ultrapassando os Critérios de Milão, mas ainda compreendidos nos Critérios da Universidade da Califórnia em São Francisco (um tumor $\leq 6,5$ cm, até três tumores sendo o maior $\leq 4,5$ cm, e soma dos diâmetros de todos os tumores ≤ 8 cm). Se a doença tumoral responder bem ao tratamento neoadjuvante e for reduzida de modo a se enquadrar dentro dos Critérios de Milão (downstaging), esses pacientes poderão ser listados para TXH.

No Brasil, desde julho de 2006, a priorização para TXH dos pacientes listados obedece aos critérios de gravidade do escore MELD. Esse escore foi desenvolvido em 2002 na Mayo Clinic, em Rochester, EUA, constituindo-se em equação matemática logarítmica que estima o risco de morte nos 90 dias subsequentes¹⁹. Essa equação utiliza-se de valores séricos de INR, bilirrubina total e creatinina (calculadoras para MELD são disponíveis na internet)

$$\text{Escore MELD} = 3,78 [\text{Ln}^* \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}] + 11,2 [\text{Ln}^* \text{INR}] + 9,57 [\text{Ln}^* \text{creatinina sérica (mg/dl)}] + 6,43$$

* Ln=logaritmo natural

Muitos pacientes portadores de CHC dentro dos Critérios de Milão e listados para TXH não apresentam grau de cirrose muito avançado, com MELD pouco elevado. Apesar de seu grau de hepatopatia não ser suficiente para conferir MELD elevado, a sua doença neoplásica lhes confere risco de morte devido à disseminação tumoral. Assim, no Brasil e em diversos países incluindo os EUA, pacientes com CHC listados para TXH dentro dos Critérios de Milão recebem pontos artificiais, denominados no Brasil critérios especiais¹⁷. Aqui, escore MELD de 20 é atribuído aos pacientes com CHC de no mínimo 2 cm no momento da listagem. Três meses após a listagem, seu MELD atribuído passa a ser igual a 24. Decorridos mais três meses (seis após a listagem), o escore MELD atribuído passa a ser 31, estacionando nesse valor até o momento do transplante (ou de retirada do paciente de lista de TXH por progressão tumoral ou óbito).

Manejo do tumor em pacientes listados para TXH

A espera pelo TXH é variável de acordo com o país e com a instituição. Diferentes centros empregam tratamentos para controlar o crescimento do CHC de acordo com o tempo de espera estimado. Diversos procedimentos de radiologia invasiva podem ser empregados para controlar a doença tumoral. Dentre eles, destacam-se a QEA, a EA, a ARF e a ALC.

Tratamento intra-arterial: quimioembolização (QEA) / embolização (EA)

O tratamento intra-arterial provoca necrose isquêmica

(necrose de coagulação) no tumor, fazendo com que este diminua de tamanho, diminuindo, assim, sua velocidade de crescimento. Também é utilizado para neoadjuvância em pacientes aguardando TXH e em pacientes sem critérios de seleção e/ou indicação para ressecção. É contraindicado para pacientes Child C. É o método indicado quando há mais de um nódulo tumoral em um mesmo lobo hepático, por exemplo. Há duas formas de tratamento intra-arterial: 1) EA: o agente embolizante (PVA ou microesferas) é injetado seletivamente na circulação tumoral por microcateterismo coaxial; 2) QEA: quimioterápico emulsionado com lipiodol (geralmente doxorubicina, mitomicina C e cisplatina ou combinação) é infundido seletivamente na circulação tumoral seguido da infusão dos agentes embolizantes e alternativamente, o quimioterápico é infundido simultaneamente ao agente embolizante específico (drug-eluting beads), interage ionicamente ao quimioterápico.

Embora a QEA seja geralmente preferida em relação à EA, não há evidências definitivas de que ela proporcione aumento de sobrevida em relação à EA. A resposta ao tratamento intra-arterial é monitorizada através de TC de abdome com contraste endovenoso. O objetivo do tratamento é que não haja mais tecido tumoral detectável no interior do nódulo tumoral. Enquanto houver tecido tumoral detectável, sessões de QEA ou EA são repetidas em intervalos de 60 a 120 dias. A QEA/EA constitui-se em boa modalidade de controle do CHC em pacientes listados para TXH. A progressão tumoral é incomum, ocorrendo em menos de 10% dos casos, e possibilitando índices de sobrevida em cinco anos pós-transplante de cerca de 70%⁶.

Ablação percutânea

Há duas técnicas de ablação percutânea por punção, a ARF e a química por etanol ou ácido acético.

ARF permite ablação térmica da lesão tumoral, uma vez que é posicionada agulha – orientada por imagem – no interior do nódulo. Ela também pode ser realizada por via cirúrgica aberta ou laparoscópica. A ponta dessa agulha é acoplada a um gerador de radiofrequência, que é convertida em calor. A lesão tumoral é aquecida a elevadas temperaturas, promovendo necrose de coagulação. ARF tem-se mostrado opção segura para esses pacientes, inclusive podendo apresentar resultados semelhantes aos obtidos com ressecção em pacientes estágio 0 e A da BCLC, com índices de sobrevida em três anos semelhantes aos da ressecção³. ARF pode ser utilizada em pacientes com CHCs de até 5 cm, desde que não localizados próximo aos grandes vasos sanguíneos ou ductos biliares maiores. Ela pode ser utilizada como terapia pré-transplante ou mesmo como terapia paliativa.

Alcoolização percutânea (ALC) é feita com infusão de álcool 96° GL através de agulha inserida no nódulo por meio de punção percutânea guiada por imagem. O álcool promove desnaturação proteica e morte celular. Trata-se de método de baixo custo que tem demonstrando resultados satisfatórios no controle de CHC menores que 3 cm e de localização superficial no parênquima hepático¹⁴. ALC é utilizada em pacientes Child A ou B. Também pode ser utilizada em Child A ou B com CHCs irressuscáveis. Em vez do etanol, o ácido acético pode ser empregado para tratamento percutâneo, também apresentando bons resultados, sendo comparáveis aos da ALC³². Por ter sua aplicação realizada por via percutânea, ambos injeção de etanol e ou de ácido acético apresentam risco de implantação tumoral no trajeto da agulha. Metanálise detectou benefício em sobrevida da ARF em relação à ALC. A primeira promove maior necrose tumoral e maior sobrevida, com redução significativa na recorrência local. Entretanto, em lesões iguais ou menores que 2 cm não houve diferenças significativas entre elas¹⁴.

Resultados da ressecção hepática vs. transplante

Em centros de referência, o TXH para o CHC proporciona sobrevida em cinco anos de cerca de 70%⁶. Estudo realizado no Brasil revelou sobrevida de cerca de 50% em cinco anos para

96 pacientes submetidos à ressecção de CHC22. A diferença entre a sobrevida obtida por ressecção e TXH pode dever-se ao fato de que, diferentemente dos pacientes que vão ao TXH, muitos (cerca de 50% no estudo acima) alocados para ressecção têm CHCs maiores do que 5 cm.

A opção por um ou outro tratamento leva em conta o estágio da doença, o tempo de espera estimado em lista de TXH e também a vontade do paciente à sua família. Os riscos de recidiva do CHC pós-TXH são menores que os riscos de recidiva pós-ressecção. Geralmente, a ressecção hepática é preferida para os com cirrose Child A, CHCs de tamanho inferior a 3 cm, localização em segmentos anteriores do fígado e contagem de plaquetas superior a 150.000/mm³. Após a ressecção hepática, há riscos de recidiva da doença tumoral em fígado cirrótico. As recidivas podem ser tratadas com re-ressecções ou com listagem para TXH (quando dentro dos critérios de Milão).

Seguimento pós-ressecção ou transplante

A recorrência do CHC pós-ressecção deve ser monitorada, já que há possibilidade de tratamento potencialmente curativo ou mesmo paliativo. Recorrências locais pequenas podem ser manejadas através de ressecção ou de listagem para TXH. Não há protocolo uniforme para seguimento desses pacientes. Diferentes serviços empregam diferentes protocolos, mas há consenso que os pacientes sejam avaliados, e exames de imagem, com ou sem associação com dosagem sérica de alfafetoproteína, sejam realizados duas vezes ao ano. TC de abdome e RM são os exames mais sensíveis para detecção da recorrência.

Tratamento não cirúrgico do CHC

Em lesões irressecáveis e em pacientes que não preenchem os critérios para a utilização de tratamento curativo através de hepatectomia parcial ou de TXH, há procedimentos que podem ser utilizados com o intuito de tentar aumentar a sobrevida, freando o crescimento tumoral. Alguns desses tratamentos (EA, QEA, AFR, ALC e injeção percutânea de ácido acético) também podem ser utilizados como neoadjuvantes (ver acima).

Em tumores com diâmetro inferior a 3 cm, a ARF pode oferecer taxas de controle da doença em três anos semelhantes às da ressecção hepática3. Por isso, de um modo geral ela é a terapia preferencial para o tratamento de CHCs em pacientes de idade elevada e com comorbidades que contraindiquem o tratamento cirúrgico por ressecção parcial ou TXH. Nesses casos, ela pode ser utilizada em combinação com outras modalidades (QEA, EA).

Outros tratamentos empregados são a terapia por micro-ondas, a radioembolização transarterial e a crioterapia.

A terapia por micro-ondas é método similar à ARF, induzindo necrose térmica de coagulação no tumor. A terapia por micro-ondas eletromagnéticas de frequência superior a 900 kHz, e tem eficácia similar à da ARF.

Na radioembolização transarterial microesferas de yttrium-90, lipiodol marcado com I-131 ou rênio-188 são injetadas no nódulo tumoral por via transarterial percutânea. Tem sido documentada a segurança dela em pacientes com CHC e trombose portal, que se constitui em contraindicação a outras formas de terapia intra-arterial.

Na crioterapia, múltiplos probes são injetados próximo ao nódulo tumoral. A aplicação dos crioprobes é guiada por ultrassonografia. Gelo na temperatura de -20° C provoca citotoxicidade tumoral. Diferentemente da ARF, a crioterapia pode ser empregada em tumores localizados próximos a vasos sanguíneos.

O CHC é tumor que apresenta alta expressão de genes de resistência à quimioterapia, incluindo a glicoproteína p e a glutatona-S-transferase. Por isso, o CHC é resistente à grande maioria dos quimioterápicos.

A terapia molecular através do inibidor de tirosina-quinase sorafenib demonstrou aumento de sobrevida considerável (cerca de três meses) para pacientes com CHC avançado em relação

ao grupo placebo. No intuito de aprimorar o desempenho do tratamento paliativo do CHC, as diversas opções de tratamento podem ser utilizadas de maneira combinada.

CONCLUSÕES

Quando diagnosticado em seus estágios iniciais, o carcinoma hepatocelular é potencialmente curável. O melhor conhecimento das estratégias de diagnóstico e tratamento propiciam sua identificação precoce e a indicação de tratamento apropriado.

REFERÊNCIAS

- Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:814-21.
- Bismuth H, Chiche L. Surgery of hepatic tumors. *Prog. Liver Dis*. 11 (1993) 269e285.
- Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-53.
- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1344-54.
- Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:1285-90.
- Chedid MF, Scaffaro LA, Chedid AD, et al. Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9420274.
- Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2016 Jun 1.
- Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13:e11-22.
- Clavien PA, Oberkofler CE, Raptis DA, Lehmann K, Rickenbacher A, El-Badry AM. What is critical for liver surgery and partial liver transplantation: size or quality? *Hepatology*. 2010;52(2):715-29.
- Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356:1545-59.
- Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:513-23.
- Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology* 1998;45: Suppl 3:1214-20.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.
- Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010; 52:380-8.
- Hong Y, Wu LP, Ye F, Zhou YM. Adjuvant Intrahepatic Injection Iodine-131 Lipiodol Improves Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma After Resection: a Meta-Analysis. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl3):1227-32.
- Hsu HC, Sep JC, Lin YH, et al. Prognostic histologic features of resected small hepatocellular carcinoma (HCC) in Taiwan. A comparison with resected large HCC. *Cancer* 1985;56:672-80.
- http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
- Huguet C, Stipa F, Gavelli A. Primary hepatocellular cancer: western experience. In: Blumgart LH, editor. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. New York: Churchill Livingstone; 1996. Pp. 1365-1369.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease". *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins & Contran. Pathologic Basis of Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
- Lopes Fde L, Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, Araujo RL, Jeismann VB, Herman P. Influence of hepatocellular carcinoma etiology in the survival after resection. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29:105-8.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*:1996;334:693-9.

24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1. 2016. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. Acesso realizado em 30/12/2015.
25. Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, Kohno H, Nagasue N. Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer*. 2001;15;91: 2378-85.
26. Sá, Gustavo Pilotto D. et al. Liver transplantation for carcinoma hepatocellular in São Paulo: 414 cases by the milan/brazil criteria. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, Dec 2016, vol.29, no.4, p.240-245. ISSN 0102-6720
27. Salem R, Lewandowski RJ. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:604.
28. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10:278-85.
29. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, et al. Effectiveness of Ledipasvir Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated of Sustained Virologic Response. *Gastroenterology*. 2016 Aug 23. pii: S0016-5085(16)34927-7.
30. Torres OJ, Marques MC, Santos FN, Farias IC, Coutinho AK, Oliveira CV, Kalil AN, Mello CA, Kruger JA, Fernandes GD, Quireze C Jr, Murad AM, Silva MJ, Zurstrassen CE, Freitas HC, Cruz MR, Weschenfelder R, Linhares MM, Castro LD, Vollmer C, Dixon E, Ribeiro HS, Coimbra FJ. Brazilian consensus for multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 3: controversies and unresectable metastases. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Jul-Sep;29(3):173-179.
31. Venkat R, Hannallah JR, Krouse RS, Maegawa FB. Preoperative thrombocytopenia and outcomes of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res*. 2016; 201:498-505.
32. Weis S, Franke A, Berg T, Mössner J, Fleig WE, Schoppmeyer K. Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 26.