

Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico*

Hepatocellular carcinoma: a clinical outlook

Jefferson Rios Pimenta¹, Paulo Sergio Massabki²

*Recebido da Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Apesar de ser pouco prevalente no Brasil, o carcinoma hepatocelular (CHC), tem morbimortalidade bastante considerável, acarretando custos elevados para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo. Ao traçar um panorama desta neoplasia, suas características anatomopatológicas e clínicas, seu diagnóstico e tratamento, demonstrando as mais novas modalidades terapêuticas, o objetivo deste estudo foi divulgá-lo de forma a permitir um manuseio mais adequado por parte dos médicos clínicos, dos pacientes portadores desta doença.

CONTEÚDO: O CHC, uma neoplasia epitelial derivada dos hepatócitos, é o tumor primário do fígado mais frequente. Caracteriza-se geralmente por uma massa unifocal, grande, ou por nódulos multifocais distribuídos pelo fígado, ou ainda pode ser difusamente infiltrado no parênquima hepático, comprometendo todo o fígado. Sua incidência é pouco documentada no Brasil, mas na região da Ásia, Japão e África têm incidência bastante alta. O CHC tem seus fatores de risco bem definidos, dos quais os principais são: a infecção crônica por vírus das hepatites B e C, além de toxinas como o álcool e aflotoxina, que participam ativamente da carcinogênese deste tumor. O quadro clínico desta doença é bastante parecido com o da doença hepática crônica, e o diagnóstico

é feito através de testes de função hepática e exames de imagem. O tratamento inclui cirurgia de ressecção do tumor e transplante hepático, em pacientes operáveis, e técnicas paliativas para pacientes com risco cirúrgico.

CONCLUSÃO: Atualmente estão sendo observados novos fármacos, com mecanismos de ação dirigidos especificamente às células tumorais, o que possivelmente fará com que esta doença seja encarada menos temerosamente.

Descritores: Carcinoma Hepatocelular, Diagnóstico precoce, Hepatites B e C, Transplante hepático.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Despite its low prevalence in Brazil, the hepatocellular carcinoma (HCC) has very considerable morbidity and mortality, brings high costs to the whole health system. Drawing an outlook of this cancer, its clinical and anatomopathological characteristics, diagnosis and treatment, showing the newest therapeutic modalities this work seeks disseminate it and so, lets a more appropriate management by the physician, of the patients who bear this pathology.

CONTENTS: The HCC, an epithelial neoplasm derived from hepatocytes, is the most frequent primary tumor of the liver. Its features are, generally, a large unifocal mass, or multifocal nodes, distributed through the liver, or still it can be a diffusely infiltration in the hepatic parenchyma, affecting all the liver. Its incidence is poorly documented in Brazil, but in regions like Asia, Japan and Africa, there's a pretty high incidence. The HCC has its risk factors well defined, which the mainly are chronic infection for hepatitis B or C virus, well like alcohol and aflatoxin, that actively participate of the carcinogenesis of this tumor. The clinical features of this disease are like those of the chronic liver disease, and diagnose is made through hepatic function tests, image exams and biopsy. The treatment includes tumor resection surgery and liver transplantation, in operable patients, and palliative techniques on those who have surgery risk.

CONCLUSION: Nowadays, have been tested new drugs, with action mechanisms specifically directed to the tumor cells, which possibly will make us face less fearfully this disease.

Keywords: Early diagnose, Hepatocellular Carcinoma, Hepatitis B and C, Liver transplantation.

1. Graduando (6º ano) da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho

2. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Professor Assistente das Disciplinas de Clínica Médica e Reumatologia da UNIFESP-EPM; Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho; Membro da Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Membro da Sociedade Brasileira de Reumatologia

Apresentado em 14 de agosto de 2009

Aceito para publicação em 03 de dezembro de 2009

Endereço para correspondência:

Jefferson Rios Pimenta

Rua Abilio Godinho, 110 – Vila Godinho

08503-101 Ferraz de Vasconcelos, SP.

E-mail: jefferson_pimenta2@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor epitelial derivado dos hepatócitos e seu parênquima é formado por células neoplásicas arranjas em um padrão trabecular ou acinar em meio a pouca quantidade de estroma, por isso sua consistência é geralmente amolecida. Macroscopicamente pode ser classificado quanto a sua forma, tamanho ou quanto ao padrão de crescimento¹:

1. Uma massa unifocal (usualmente grande);
2. Nódulos multifocais, amplamente distribuídos, de tamanho variável;
3. Um câncer difusamente infiltrante, permeando amplamente e às vezes comprometendo o fígado inteiro.

Os três padrões podem causar o aumento do fígado, especialmente os padrões maciços unifocal e multinodular. O tumor difusamente infiltrante pode fundir-se imperceptivelmente para dentro de um fundo de fígado cirrótico².

Os CHC tendem a ser mais pálidos que a substância hepática circundante e por vezes adquirem uma tonalidade verde quando compostos de hepatócitos bem diferenciados capazes de secretar bile. Todos os padrões de CHC têm forte propensão a invadir canais vasculares. Metástases intra-hepáticas extensas seguem-se, e ocasionalmente longas massas invadem a veia porta e por ela tendem a crescer, com consequente oclusão da circulação portal, ou a veia cava inferior, estendendo-se até o coração direito³.

Os CHC variam de bem diferenciados a lesões indiferenciadas altamente anaplásticas. Nos tumores bem diferenciados e moderadamente bem diferenciados, células reconhecíveis como de origem hepatocítica estão dispostas em um padrão trabecular - lembrando placas de células hepáticas - ou em um padrão acinoso pseudoglandular. Nas formas pouco diferenciadas, as células tumorais podem assumir um aspecto pleomórfico com numerosas células gigantes anaplásticas, podendo tornar-se células pequenas e completamente indiferenciadas, ou assemelhar-se à um sarcoma de células fusiformes.

Uma variedade típica de CHC é o carcinoma fibrolamelar. Esse tumor ocorre geralmente em adultos jovens homens e mulheres com igual incidência, não tem associação com vírus da hepatite B (VHB) ou fatores de risco de cirrose, e como já descrito, na maioria das vezes tem melhor prognóstico. Usualmente se apresenta como um tumor único, grande, duro, de aspecto cirrótico com faixas fibrosas correndo através dele. Ao exame microscópico, composto de células poligonais bem diferenciadas crescendo em ninhos ou cordões e separadas por lamelas paralelas de feixes colágenos densos.

O CHC alastra-se extensamente dentro do fígado por crescimento contíguo óbvio e pelo desenvolvimento de nódulos satélites. Metástases ocorrem principalmente por via hematogênica, especialmente para dentro do sistema

da veia hepática. Entretanto, metástases hematogênicas, especialmente para o pulmão, tendem a ocorrer tardiamente na doença. Metástases linfonodais aos gânglios peri-hilares, peri-pancreáticos e para-aórticos acima e abaixo do diafragma são encontradas em menos da metade dos carcinomas hepatocelulares que se disseminam além do fígado. Se carcinoma hepatocelular com invasão venosa for identificado em fígado explantado no momento do transplante de fígado, a recorrência do tumor tende a ocorrer no fígado doador transplantado⁴.

Ao traçar um panorama desta neoplasia, suas características anatomopatológicas e clínicas, seu diagnóstico e tratamento, demonstrando as mais novas modalidades terapêuticas, este estudo busca divulgá-lo de forma a permitir um manuseio mais adequado por parte dos médicos clínicos, dos pacientes portadores dessa doença.

CARCINOGENESE

Os eventos biomoleculares que desencadeiam a carcinogênese do CHC se relacionam com doenças que interferem na síntese de DNA, como a cirrose, e a infecção por VHB e VHC (vírus das hepatites B e C). A cirrose resulta em proliferação celular e em aumento da síntese de DNA nos nódulos de regeneração e esses processos podem levar a rearranjos aberrantes e a alterações da função proteica reguladora. A infecção por VHB, principalmente, ou VHC pode predispor ao CHC pela integração do DNA viral em áreas dentro do DNA humano responsáveis pelo controle do ciclo celular e, assim interrompendo os genes supressores de tumor ou ativando oncogenes⁵. Outro fator promotor da carcinogênese no CHC é a ingestão de aflatoxinas fúngicas, principalmente a aflatoxina B1 produzida pelo *Aspergillus flavus* que contamina grãos de amendoim e cereais, que se ligam covalentemente ao DNA podendo causar mutações em proto-oncogenes ou genes supressores de tumor, particularmente no gene p53⁶. Essas mutações só ocorrem em células mitoticamente ativas, como no caso de fígados com infecção crônica por VHB ou cirróticos. Outros eventos relacionados à infecção pelo VHB são: super-expressão nos fatores de crescimento TGF β e IGF-II e nas proteínas N-ras, c-myc, c-fos, além de alterações genéticas múltiplas, incluindo nas regiões cromossômicas 4q, 8p e 17p, relacionadas à hepatocarcinogênese.

EPIDEMIOLOGIA

O tumor primário mais frequente do fígado é o hepatocarcinoma, também denominado de carcinoma hepatocelular (CHC). No Brasil, este tumor não consta entre os 10 mais incidentes e há poucos dados acerca de sua real incidência no país. Apesar disso, algumas descrições de séries mostram que o CHC é mais frequente nos estados de Espírito Santo,

Bahia e Amazonas, e corresponde à oitava causa de morte por câncer no país⁷. O sudeste da Ásia, Japão e África do Sul apresenta incidência particularmente alta de CHC, enquanto que nos Estados Unidos, Grã-Bretanha e região norte da Europa é raro encontrar este tipo histológico de tumor, observando-se taxas inferiores a 1:100 mil habitantes⁸. A taxa de incidência entre estas regiões difere, provavelmente, devido ao maior número de casos de infecção por VHB na Ásia e África em relação à Europa e EUA. O CHC ocorre em frequência três vezes maior em homens do que em mulheres. A faixa etária com maior predomínio nos Estados Unidos e Europa são observadas entre a 6ª e 7ª década, enquanto que, nas áreas de grande incidência, o tumor ocorre em pacientes mais jovens, entre a 3ª e 5ª década⁹. A forma fibrolamelar do carcinoma hepatocelular acomete pacientes mais jovens (5-35 anos) e, quando ressecável, o seu prognóstico é tido por alguns como melhor em comparação com os outros hepatocarcinomas.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O CHC é um dos poucos cânceres com fatores de risco bem definidos. Há um desenvolvimento multifatorial e de múltiplas etapas do carcinoma hepatocelular. Dentre os vários fatores de risco, pode-se citar:

- Hepatopatia crônica por vírus B, C e D;
- Toxinas (álcool e aflatoxina);
- Hepatopatias hereditárias metabólicas (hemocromatose hereditária, alfa-1-antitripsina);
- Hepatite autoimune;
- Obesidade;
- Esteato-hepatite não alcoólica.

A associação entre cirrose e CHC está bem estabelecida, sendo presente em mais de 80% dos pacientes asiáticos e em 50% dos pacientes europeus¹⁰. Da mesma forma as hepatopatias virais, presentes na grande maioria dos pacientes asiáticos com CHC¹¹. No Brasil, a relação entre infecção pelos vírus B e C da hepatite, alcoolismo crônico e o aparecimento do CHC têm sido apontada por vários autores (Figura 1).

O CHC geralmente desenvolve-se a partir de uma hepatopatia crônica, e sua incidência depende do tipo de doença hepática presente (Tabela 1).

A duração da hepatopatia contribui para o surgimento da doença, com aumento do risco após 20 anos de evolução. É raro o aparecimento de CHC em fígado normal, representando menos de 10% dos casos¹².

QUADRO CLÍNICO

O CHC se apresenta com ampla gama de manifestações clínicas, variáveis em função da incidência e da região considerada. Na população ocidental, muitas vezes são mascas-

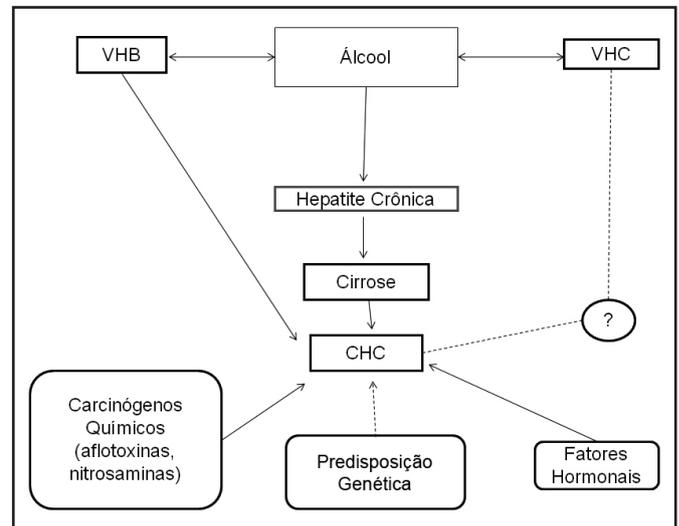


Figura 1 – Fatores etiológicos do carcinoma hepatocelular

Tabela 1 – Incidência de carcinoma hepatocelular em pacientes portadores de hepatopatia crônica

Hepatite viral crônica ativa	42%
Hemocromatose	36%
Cirrose alcoólica	25%
Cirrose criptogenética	25%
Cirrose biliar primitiva	3%

radas por aquelas da cirrose ou hepatite crônica de base, e em áreas de alta incidência o aparecimento dos sintomas é súbito¹³. Em ambas as populações, a maioria dos pacientes apresenta dor abdominal superior mal definida, que pode irradiar-se para o ombro direito quando o tumor situa-se no lobo superior direito; massa ou irregularidades palpáveis; emagrecimento progressivo; perda do apetite; adinamia; ascite rebelde ou hemorrágica; hepatomegalia; icterícia. Febre e diarreia podem ser as primeiras queixas do paciente com CHC. A ascite e a icterícia normalmente aparecem num estágio avançado da doença. É característica a descompensação de uma hepatopatia pré-existente, com aumento da ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia e esplenomegalia. Pode-se obter achados como sopro abdominal ou sopro de atrito e edema de membros inferiores. A apresentação aguda pode ocorrer em consequência de ruptura espontânea do tumor em 4% dos casos, seguido de choque hemorrágico, com alta mortalidade¹⁴.

As síndromes paraneoplásicas associadas compreendem a eritrocitose, trombocitose, hipoglicemia, hipercolesterolemia, hipercalemia, desfibrinogenemia, crio-fibrinogenemia, porfíria cutânea tardia e osteoartropatia hipertrófica. Metástases para o pulmão, ossos, linfonodos, cérebro, suprarrenal e outros órgãos provocam os sintomas e sinais correspondentes.

Nos pacientes que são portadores do tipo fibrolamelar do CHC, comumente não é observada a presença de hepato-

patia crônica e normalmente o diagnóstico é feito a partir do achado de uma massa hepática assintomática.

A evolução natural do CHC é o aumento progressivo da massa primária até ela comprometer a função hepática ou evoluir com metástase, preferencialmente para os pulmões em primeiro lugar e a seguir para outros locais. Mais comumente a morte ocorre por:

1. Caquexia;
2. Sangramento gastrointestinal ou de varizes esofágicas;
3. Insuficiência hepática ou coma hepático;
4. Mais raramente, por ruptura do tumor com hemorragia fatal.

De forma geral, a apresentação clínica do CHC dependerá, principalmente, da extensão da neoplasia e do nível de comprometimento da função hepática pela doença de base¹⁵.

Diagnóstico e detecção precoces

Na avaliação inicial do paciente com suspeita de CHC faz-se necessário avaliar a presença de neoplasia, hepatopatias crônicas associadas e ressecabilidade. Para isso tem-se à disposição testes de função hepática, sorologias e exames de imagem.

Função hepática e sorologias

Inicialmente solicitam-se exames para caracterização hepática global, como bilirrubinas, albumina, transaminases (TGO, TGP), enzimas canaliculares (Fosfatase Alcalina, Gama-GT) e coagulograma (TAP, INR). Também pode-se solicitar sorologias para hepatites B e C, caso ainda seja desconhecida e para descartar outras lesões – malignas ou benignas – no fígado, em todos os pacientes com suspeita de neoplasia primária do fígado em regiões onde a VHB/VHC são prevalentes. O risco de insuficiência hepática ainda permanece imprevisível, mesmo quando os exames são normais. Porém, a alteração destes exames mantém reconhecida relação com maior morbidade e mortalidade após ressecção hepática¹⁶.

Exames de imagem

Ultrassonografia (USG): É o primeiro exame a ser utilizado, pois não é invasivo e permite boa acurácia na detecção do CHC. Porém é possível haverem falsos negativos, devido à forma tumoral infiltrante isoecogênica em cerca de 10% dos casos. As principais limitações da USG devem-se ao fato de este ser um exame operador-dependente, e sua avaliação dificultada em pacientes obesos, quando o tumor localiza-se subdiafragmamente e em fígados com parênquima heterogêneo – fígado esteatótico e fibrose macronodular¹⁷.

Tomografia Computadorizada (TC): Muito útil pelo fato de sua melhor acurácia evidenciar melhor uma lesão não visualizada pela USG. Ainda é útil principalmente no pla-

nejamento terapêutico. O exame deve ser complementado empregando-se um contraste venoso, o mais comumente usado é o Lipiodol, principalmente quando existem dúvidas quanto à extensão da doença hepática por métodos convencionais, sendo de grande auxílio em pacientes sem evidência de trombose de veia porta¹⁸.

Ressonância nuclear magnética (RNM): Através desta técnica o CHC é mais bem detectado nas sequências ponderadas em T2, que demonstram degeneração gordurosa do tumor e invasão vascular. Combinações de imagens ponderadas em T1 e T2 e sequências de T2 com contraste paramagnético permitem, muitas vezes, a diferenciação de tumores benignos e malignos. Pode-se suspeitar de degeneração maligna em fígado cirrótico se evidenciada lesão hiperintensa nas imagens em T2.

PET-CT: A tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18-fluoro-deoxi-glicose é útil apenas na avaliação do efeito terapêutico, pois a sensibilidade para as imagens do CHC é baixa.

Arteriografia hepática: Justificada pela utilidade de se conhecer a anatomia vascular quando se planeja uma ressecção hepática extensa. Entretanto, a evolução nos métodos não invasivos de imagem faz com que a arteriografia hepática seja reservada apenas a casos onde exista necessidade de intervenção pré-operatória ou paliativa, como embolização¹⁹.

Marcadores Tumorais

Complementa-se o diagnóstico com a dosagem de marcadores tumorais.

Alfa-fetoproteína (AFP): A AFP é uma α_1 -gamaglobulina produzida nos hepatócitos fetais de regeneração e malignos, e é o único marcador tumoral de significado clínico comprovado. A elevação deste marcador é encontrada na maior parte dos casos em tumores com mais de 5 cm de diâmetro. A AFP está acima de 20 ng/mL em cerca de 60% a 95% dos CHC, mas somente valores maiores 500 ng/mL podem ser considerados específicos de CHC. Isto se deve ao fato de que outras afecções podem alterar o valor da AFP, como tumores de células germinativas e muitas condições não neoplásicas, incluindo cirrose, necrose hepática maciça, hepatite crônica, gravidez normal, sofrimento ou morte fetal, e defeitos do tubo neural fetal, como anencefalia e espinha bífida. A AFP é também empregada para o seguimento dos pacientes tratados por ressecção ou ablação, pois como a regeneração do fígado normal não produz este marcador, um valor persistentemente elevado sugere doença residual, e no caso de uma elevação súbita após um período de normalização dos níveis séricos, pode indicar recidiva da doença.

Desgamacarboxiprotrombina (DCP): A DCP, também conhecida como “teste da proteína induzida por ausência de vitamina K ou antagonismo-II” (PIVKA II) é medida pelo *kit* revisado de imunoenensaio enzimático (EIA) tem correlação mais forte do que a AFP com tamanho e diferenciação histológica do CHC. É útil para o CHC e deve ser usado em combinação com a AFP¹².

Biópsia percutânea

Não é necessária a biópsia em pacientes com imagem típica e elevação da AFP ≥ 400 ng/mL, já que estes achados são praticamente patognomônicos da doença, além do risco de disseminação da doença no trajeto da agulha, e pelo fato de que estas lesões tendem a ser hipervascularizadas, podendo haver sangramentos durante o procedimento. Entretanto, a biópsia é necessária em pacientes com AFP < 100 ng/mL e lesões com menos de 3 cm, devido ao diagnóstico difícil, com índice considerável de falso-positivos²⁰.

Diagnósticos diferenciais

Ao avaliar-se uma imagem que mostra lesão sólida que ocupa o espaço do fígado, devem-se excluir as seguintes doenças:

- *Câncer metastático*: com história de câncer primário, geralmente sem antecedentes de VHB/VHC/Cirrose; níveis de AFP ≤ 20 ng/mL (exceto em alguns casos de metástase para o fígado a partir de câncer gástrico ou pancreático); nódulos múltiplos distribuídos por igual;
- *Hemangioma hepático*: predomina no sexo feminino; sem antecedente de cirrose por VHB/VHC; níveis de AFP ≤ 20 ng/mL; preenchimento pelos meios de contraste a partir da zona periférica na TC; intenso preenchimento no mapeamento com hemácias marcadas;
- *Adenoma hepático*: geralmente não há antecedentes de cirrose por VHB/VHC; alguns pacientes com história de uso de contraceptivos orais; níveis de AFP ≤ 20 ng/mL; fortes evidências por imagem na fase tardia do rastreamento com ^{99m}Tc-PMT;
- *Pseudotumor inflamatório*: também sem antecedentes de cirrose por VHB/VHC; níveis de AFP ≤ 20 ng/mL; aspecto lobular; ausência de suprimento arterial na USG com Dop-

pler colorido ou na TC espiral;

- *Hiperplasia nodular focal e hiperplasia adenomatosa*: difícil de diferenciar do CHC pequeno, mas também sem antecedentes de cirrose viral; níveis de AFP ≤ 20 ng/mL; ausência de halo na USG; suprimento de sangue arterial não identificado;
- *Sarcoma*: geralmente não há antecedente de cirrose por VHB/VHC; AFP ≤ 20 ng/mL;
- *Abscesso hepático*: em geral não há antecedente de cirrose por VHB/VHC; níveis séricos de AFP ≤ 20 ng/mL; difícil diferenciação se o abscesso ainda não se liquefez¹⁵.

Quanto à detecção precoce do CHC, após vários estudos, foi proposto que seja realizada vigilância em pacientes com fatores de risco e que pudessem ser candidatos a tratamento por ressecção. Neste grupo de pacientes incluem-se os cirróticos, principalmente os com níveis basais elevados de AFP, pois a AFP pode definir os pacientes de alto risco para desenvolver o CHC.

A USG é considerada útil para o rastreamento de lesões iniciais nos pacientes de alto risco. A reavaliação de nódulos hepáticos descobertos em *screening* com USG em pacientes com cirrose hepática está apresentada na tabela 2¹⁹.

Estadiamento

O CHC tem um diferencial em relação à grande parte dos outros cânceres devido ao fato de que seu prognóstico e tratamento não dependerem apenas das características inerentes ao tumor, mas também do grau da doença hepática de base.

O estadiamento TNM (tumor-nódulos linfáticos-metástase) da União Internacional Contra o Câncer (UICC) se baseia nas características histopatológicas obtidas a partir do exame físico, em imagens e/ou exploração cirúrgica. É o sistema de classificação essencial, e inclui: tamanho do tumor, número de nódulos tumorais, grau histológico, envolvimento local, invasão vascular, invasão de um grande ramo das veias porta ou hepática, metástase em linfonodo regional e metástase à distância. A classificação UICC-TNM²¹ é resumida adiante. A classificação patológica pTNM corresponde às categorias T, N e M, respectivamente¹⁵ (Quadro 1).

Tabela 2 – *Screening* de nódulos hepáticos por ultrassonografia

Achados	Diagnósticos de CHC	Procedimentos de Reavaliação Recomendados
Nódulos < 1 cm	Improável; < 50% serão CHC	Novo procedimento em 3 meses; se houver crescimento do nódulo, proceder ao próximo passo.
Nódulos 1-2 cm	Provável	Dosagem de AFP, realizar TC e/ou RNM. Biópsia necessária ao diagnóstico, entretanto pode haver falso-negativos.
Nódulos 2-3 cm	Altamente provável	Dosagem de AFP, realizar TC e/ou RNM. Aplicar critério não invasivo. Biópsia indicada somente na ausência de hipervascularização arterial
Nódulos > 3 cm	Praticamente diagnóstico	Dosagem de AFP, realizar TC e/ou RNM. Aplicar critério não invasivo. Biópsia raramente indicada. Avaliar invasão vascular

AFP = Alfa-fetoproteína; RNM = Ressonância nuclear magnética; TC - Tomografia computadorizada

Quadro 1 - TNM - classificação clínica

T - Tumor Primário	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor único sem invasão vascular
T2	Tumor único com invasão vascular ou tumores múltiplos, nenhum deles com mais de 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumores múltiplos, com mais de 5 cm em sua maior dimensão ou tumor que envolve o ramo principal da veia porta ou veia hepática
T4	Tumor(es) com invasão direta de outros órgãos adjacentes, que não a vesícula biliar ou com perfuração do peritônio visceral
N - Linfonodos regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos regionais
M - Metástase à distância	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Porém, o estadiamento TNM não leva em conta medidas de função hepática, o que não ajuda na seleção do tipo de tratamento a ser realizado (Tabela 3).

Tabela 3 – Estadiamento TNM

Estádios	Grupamento por Estádios		
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Qualquer T	N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer T	M1

Em 1985 Okuda e col.²² propuseram uma classificação que leva em consideração as características do CHC e projeta uma expectativa de sobrevida dos pacientes conforme essas características. Estas incluem além do tamanho do tumor, a presença de ascite, níveis de albumina e bilirrubina. Atualmente questiona-se a eficácia deste sistema de estadiamento, pois na época em que foi proposto os pacientes eram diagnosticados tardiamente, já com a doença avançada.

Sistema de estadiamento de Okuda e col.²²

Achados Positivos

- Tumor envolvendo mais de 50% do fígado avaliado por TC;
- Ascite;
- Albumina < 3 g/dL;
- Bilirrubina > 3 mg/dL.

Estádio I: Nenhum achado positivo;

Estádio II: 1 ou 2 achados positivos;

Estádio III: 3 ou 4 achados positivos;

Sobrevida em um ano: I: 82%; II: 36%; III: 14%.

A classificação de CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) possibilita uma avaliação mais apurada da sobrevida dos pacientes com CHC²³. É um índice que soma de 0 a 6 e integra a classificação de Okuda e col. e o índice de Child-Pugh, descritos na tabela 4.

Recentemente um novo critério prognóstico foi validado, o *Chinese University Prognostic Index* (CUPI). Este sistema é composto por seis fatores: TNM, bilirrubina total, fosfatase alcalina, alfa-fetoproteína e doença assintomática. Com base na soma dos valores atribuídos a cada fator dividem-se os pacientes em três grupos de risco: baixo, intermediário e alto, estabelecendo estimativa de sobrevida. Estudos afirmam que o CUPI tem um alto valor preditivo de sobrevida (Tabela 5)¹⁵.

Há também o índice de Child-Pugh, que tem maior utilidade como avaliação prognóstica pré-operatória da função e reserva hepáticas²⁴. O índice de Child-Pugh leva em consideração os níveis de bilirrubina, o tempo de protrombina

Tabela 4 – Classificação de CLIP

Parâmetros Child-Pugh	A: 0; B: 1; C: 2
Morfologia do tumor	Uninodular e extensão < 50% de neoplasia => 0 Multinodular e extensão < 50% de neoplasia => 1 Multinodular e extensão > 50% de neoplasia => 2
Níveis de AFP	< 400 ng/mL => 0 > 400 ng/mL => 1
Invasão vascular macroscópica	Não => 0 Sim => 1

Sobrevida em um ano: 0: 92%; 1: 80%; 2: 52%; 3: 37%; 4: 4%; 5: 0%; 6: 0%

Tabela 5 – Classificação CUPI de grupos de risco em CHC

Parâmetros	Escores
Estádio TNM	
I e II	-3
IIa e IIIb	-1
IVa e IVb	0
Doença assintomática	-4
Ascite	3
AFP > 500 ng/mL	2
Bilirrubina (mg/dL)	
< 1,9	0
1,9 – 2,8	3
≥ 2,9	4
Fosfatase alcalina ≥ 200 UI/l	4

AFP = alfa-fetoproteína; TNM = tumor-nódulo-metástase

Grupo de Risco: Baixo: escore -7 a 1 (sobrevida mediana de 30 a 50 meses); Intermediário: 2 a 7 (sobrevida mediana de 9,5 meses); Alto: 8 a 12 (sobrevida mediana de 2 meses)

(TP), níveis de albumina e o grau de ascite e encefalopatia dos pacientes, e os divide em três grupos: A, B e C, conforme a gravidade da insuficiência hepática. Assim, baseando-se na função hepática global, essa classificação discrimina os pacientes quanto ao seu risco em um procedimento. Pacientes classificados como Child-Pugh A, e alguns poucos selecionados da classe B ficam livres de contraindicação para cirurgia, enquanto que os pacientes da classe C e com número de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ não são candidatos à cirurgia, por exemplo, (Tabela 6).

Tabela 6 – Classificação Child-Pugh

Parâmetros/Pontos	1	2	3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Bilirrubina (mg/dL)	1 a 1,9	2 a 2,9	> 2,9
TP (s)	1 a 3	4 a 6	> 6
Ascite	Ausente	Pouca	Moderada ou grande
Encefalopatia	Ausente	Grau 1 ou 2	Grau 3 ou 4

TP: Tempo de protrombina

Soma dos pontos: 0-5: A; 6-9: B; 10-15: C

Sobrevida em um ano: A: 67%; B: 37%; C: 18%

Nos anos 2000, uma nova metodologia de estadiamento, o sistema *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), se tornou uma opção à classificação Child-Pugh²⁵, e cada vez mais vem sendo aceita como sua substituta, uma vez que conta apenas com variáveis objetivas, já que a Child-Pugh usa critérios subjetivos, como grau de ascite e encefalopatia. O sistema MELD é um modelo matemático capaz de prever a sobrevida de pacientes portadores de hepatopatias, além daqueles que estão na lista de espera para transplante hepático. O sistema baseia-se numa conta matemática que equaciona os valores da creatinina sérica, bilirrubinas totais e INR do paciente, na fórmula:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \log_e(\text{creatinina}) + 3,78 \times \text{Log}_e(\text{bilirrubinas totais}) + 11,2 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6,43.$$

A fórmula esta disponível em: <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel5.html>). Quanto maior o número do resultado, menor a sobrevida.

TRATAMENTO

Tendo realizado o diagnóstico de CHC, tem-se em mãos algumas modalidades terapêuticas possíveis de serem realizadas. Estas podem ser cirúrgicas, e incluem a ressecção e o transplante, a ablação percutânea por radiofrequência ou alcoolização e a quimioterapia, sistêmica ou regional.

A seleção da modalidade de tratamento vai depender dos seguintes fatores⁴:

1. Avaliação do tumor: T1 e T2, geralmente, e parte dos T3 podem ser candidatos à procedimentos cirúrgicos; parte dos T3 e T4 é indicada para quimioembolização arterial;

2. Função hepática: para isso é aceita universalmente a classificação de Child-Pugh (Tabela 6). Em países asiáticos usa-se também a chamada taxa de retenção do verde de indocianina em 15 minutos (IDG-R15), para avaliar a função do fígado;

3. Condição geral: avalia-se a idade, função cardíaca e pulmonar e outras comorbidades.

As ações terapêuticas serão expostas de acordo com esta avaliação, dividindo os pacientes com CHC em operáveis e inoperáveis.

Pacientes operáveis

Doença Ressecável, Child-Pugh A e B: hepatectomia parcial com margens negativas ou transplante hepático (somente em pacientes selecionados). A ressecção hepática é o tratamento de escolha em pacientes não cirróticos. O tratamento dos pacientes, se bem selecionados – presença de tumor assintomático e boa função hepática – pode atingir sobrevida em cinco anos de até 70%. Recidivas tumorais podem ocorrer, chegando a 50% dos casos em três anos, apesar da seleção adequada. Os principais fatores prognósticos são²⁶:

- Tamanho do tumor;
- Número de nódulos tumorais e presença de nódulos satélites;
- Presença e invasão de cápsula;
- Ocorrência de cirrose associada;
- Existência de êmbolos tumorais.

Atualmente empregam-se técnicas que visam aumentar a taxa de ressecabilidade e radicalidade. A embolização portal 4 a 6 semanas antes da cirurgia resulta em atrofia da área a ser tratada e hipertrofia do parênquima restante. Em fígados cirróticos a hipertrofia pode ser insuficiente ou não ocorrer, conforme o grau de fibrose. A quimioembolização também pode reduzir o volume tumoral, permitindo melhores margens²⁷. Outras técnicas que se mostraram promissoras foram: injeção pós-operatória de lipiodol marcado com iodo 131 (Lipiodol I-131) e o uso de Interferon, que levaram à redução significativa das taxas de recorrência e aumento da sobrevida²⁸. Para CHC não ressecáveis localizados, Child-Pugh A, pode-se optar por redução tumoral (citorredução) seguida por ressecção. Forma efetiva de citorredução consiste em realizar canulação intraoperatória da artéria hepática combinada com ligação arterial hepática. Radioterapia regional pode ser associada. Se houver diminuição sensível do tumor, pequena porção do CHC não ressecável pode ser convertida em ressecável¹².

Transplante hepático deve ser considerado para pacientes cirróticos com nódulo único (até 5 cm) ou até três nódulos menores (até 3 cm)^{29,30}.

Doença Ressecável, Child-Pugh C: devido à redução da morbidade no transplante hepático associada aos bons índices de sobrevida global e livre de recorrência, o transplante é a única

modalidade curativa conhecida para estes pacientes. O transplante hepático oferece a possibilidade de cura do tumor em conjunto com a doença hepática subjacente. O número insuficiente de doadores limita o benefício dessa terapia, já que o tempo de espera ideal deve ser de até seis meses³¹.

Pacientes inoperáveis

Doença localizada: para os pacientes sem indicação cirúrgica, devido ao comprometimento da função hepática, multiplicidade ou bilateralidade dos focos tumorais, a melhor opção são os tratamentos percutâneos, que incluem a injeção percutânea de álcool (IPA), a ablação por radiofrequência (RFA) e a crioablação. Na IPA o álcool absoluto administrado causa desidratação do citoplasma e necrose de coagulação do tecido tumoral, seguido de reação de fibrose local. Além disso, o álcool penetra na circulação tumoral, facilitado pela hipervascularização do tumor, causa necrose do endotélio e agregação plaquetária, induzindo à isquemia do tecido neoplásico³². Tem boa resposta em tumores pequenos, menores que 5 cm, variado numa taxa de 50% a 100%³³. A RFA faz uso de ondas elétricas provenientes de um eletrodo no tecido, que gera um aquecimento que chega a 100° C e promove necrose de coagulação, ressecção do tecido, destruição de pequenos vasos e trombose de vasos maiores. O resultado é semelhante à terapia com IPA, com agravante de uma série de complicações relacionadas à lesão de tecidos e órgãos vizinhos à área tratada. A crioablação consiste no resfriamento da ponta de um transdutor a 190° C produzindo o congelamento de uma área de até 8 cm a uma temperatura de -50° C. Através deste resfriamento ocorre morte das células devido à destruição da membrana celular e das estruturas intracelulares por cristais de gelo. As complicações inerentes ao tratamento são bastante frequentes. Alguns centros de referência usam estas modalidades como terapias de primeira escolha nos casos de doença em estágio inicial¹⁵.

Doença irressecável: a grande maioria dos pacientes portadores de CHC encontra-se em estágio intermediário ou avançado da doença ao diagnóstico, sendo já o tumor irressecável nessa fase. As modalidades terapêuticas disponíveis que mais têm sido consideradas na literatura são a embolização arterial associada ou não de quimioterapia, a quimioterapia isolada, a estrogênio terapia com tamoxifeno e a radioterapia interna com iodo (Lipiodol I-131). Na embolização arterial administram-se substâncias que levam a oclusão do fluxo arterial para o tumor por micropartículas. Usa-se comumente o gelfoam. A quimioembolização associa quimioterápicos - cisplatina e/ou doxorrubicina - com lipiodol como veículo. Estas são as terapias mais aceitas para o CHC irressecável¹². A quimioterapia sistêmica mais eficaz é a chamada PIAF (cisplatina, doxorrubicina, fluorouracil e interferon-alfa), com taxa de resposta razoável³⁴. Pode ser considerada a possibilidade de hepatectomia parcial ou

transplante em pacientes com boa resposta à estes tratamentos²⁰. A presença de receptores nucleares de estrógenos nas células do CHC justificaria o uso do tamoxifeno, já que este é um antiestrógeno, ocupando os receptores deste hormônio, mas vários estudos mostraram, ou falharam em mostrar, aumento na sobrevida global dos pacientes, sendo considerado ineficaz em pacientes com CHC avançado³⁵. Terapias com megestrol ou antiandrogênicos também não mostraram boas evidências de melhora na sobrevida³⁶. Fármacos como bevacizumab, anticorpo monoclonal direcionado contra o fator de crescimento do endotélio dos vasos (VEGF), e sorafenib, um inibidor de várias proteínas quinases envolvidas na carcinogênese^{20,37}, assomam-se como promissoras alternativas para o tratamento destes pacientes, porém seu uso deve ser feito com cautela, uma vez que mais estudos acerca desses fármacos ainda são necessários.

Seguimento

Tem sido recomendado o seguimento dos pacientes após o tratamento através da dosagem de AFP e realização de USG abdominal a cada três meses no primeiro ano, e a cada seis meses após o primeiro ano. Em caso de recidiva, reavaliar o tratamento pelos critérios já descritos¹⁵.

Pelo seu alto grau de malignidade, os pacientes portadores de CHC, em sua maioria, ao chegarem ao serviço médico, já estão num estágio avançado da doença, com a função hepática quase que totalmente comprometida, sendo poucas as opções terapêuticas eficazes. Grande parte dos componentes etiológicos e fatores de risco são evitáveis e preveníveis. Assim, faz-se necessário maior comprometimento do Estado, implementando políticas públicas hábeis, principalmente na atenção básica, orientando a população quanto ao risco envolvido na infecção por vírus das hepatites B e C, bem como do alcoolismo, além de tratar precocemente os indivíduos com estas doenças, evitando a sua cronificação. Deve haver, também, aumento na oferta de órgãos para transplantes, uma vez que o transplante hepático pode ser o tratamento definitivo para grande parte dos pacientes com CHC e a falta de doadores resulta na morte destes pacientes.

Hoje, com o advento de novos fármacos, dirigidos a moléculas específicas do tumor, a terapêutica se estende e, em um futuro próximo, é possível que esta doença seja encarada com menor temerosidade.

REFERÊNCIAS

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. O Fígado e as Vias Biliares, In: Robbins e Coltran. Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 7ª Ed, Rio de Janeiro, Elsevier, 2005;968-972.
2. Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: progression from early to advanced. Hepatogastroenterology, 1998;45:(Suppl3):1203-1205.

3. Di Bisceglie AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1998;28:1161-1165.
4. Conte VP. Carcinoma Hepatocelular. Parte 2. Tratamento. *Arq Gastroenterol*, 2000;37:133-143.
5. Brechot C. Molecular mechanisms of hepatitis B and C viruses related to liver carcinogenesis. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:(Suppl3):1189-1196.
6. Hui AM, Makuuchi M, Li X. Cell cycle regulators and human hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology*, 1998;45:1635-1642.
7. Santos CER. Tumores Primários do Fígado, In: Castro LS, Corrêa JHS. Tratamento Cirúrgico do Câncer Gastrointestinal. Rio de Janeiro, Revinter, 2005;417-429.
8. Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1996;23:1112-1118.
9. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*, 1999;340:745-750.
10. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*, 1996;16:132-137.
11. Branco F, Mattos AA, Coral GP, et al. Occult hepatitis B vírus infection in patient with chronic liver disease to hepatitis C vírus and hepatocellular carcinoma in Brazil. *Arq Gastroenterol*, 2007;44:58-63.
12. Machado MC. Hepatocarcinoma, In: Kowalski, LP. Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia. 3ª Ed, São Paulo, Âmbito Editores, 2006;336-348.
13. Colombo M. The natural history of hepatocellular carcinoma in Western countries. *Hepatogastroenterology*, 1998;45:(Suppl3):1221-1225.
14. Goodman L, Ausiello D. Cecil – Tratado de Medicina Interna. 22ª Ed, Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2005.
15. Tang Z, Curley SA. Câncer de Fígado, In: Manual de Oncologia Clínica da UICC. 8ª Ed, São Paulo, Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006;229-238.
16. Conte VP. Hepatocellular carcinoma. Part 1. **General considerations and diagnosis.** *Arq Gastroenterol*, 2000;37:58-68.
17. Kanematsu T, Sonoda T, Takenaka K, et al. The value of ultrasound in the diagnosis and treatment of small hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 1985;72:23-25.
18. Baron RL, Oliver JH 3rd, Dodd GD 3rd, et al. Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. *Radiology*, 1996;199:505-511.
19. Carrilho FJ, Paranaguá-Verozzo D, Farias AQ. Imagem de Nódulo Hepático: O Que Fazer? In: Coelho LGV, Sanches MD, Rausch M. Tópicos em Gastroenterologia – Controvérsias. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan/MEDSI, 2004;234-240.
20. Mayer IA, Costa F. Hepatoma, In: Buzaid AC. Manual de Oncologia Clínica do Hospital Sírio Libanês, 2ª Ed, Rio de Janeiro Reichmann & Affonso Editores, 2004;108-116.
21. Eisenberg ALM. TNM: Classificação dos Tumores Malignos, 6ª Ed, Rio de Janeiro: Ministério da Saúde – INCA, 2004.
22. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*, 1985;56:918-928.
23. Donato F, Tagger A, Chiesa R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC study. *Hepatology*, 1997;26:579-584.
24. Chung SW, Toth JL, Rezieg M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*, 1994;167:317-321.
25. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 2007;45:797-805.
26. Farges O, Regimbeau JM, Belghiti J. Aggressive management of recurrence following surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1998;45:(Suppl3):1275-1280.
27. Chung JW. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1998;45:(Suppl3):1236-1241.
28. Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet*, 1999;353:797-801.
29. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006;12:1049-1061.
30. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*, 2003;52:(Suppl3):iii1-iii8.
31. Bismuth H, Adam R, Raccuia J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Transplant Rev*, 1996;10:13-23.
32. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 1995;197:101-108.
33. Ohnishi K. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1998;45:(Suppl3):1254-1258.
34. Okada S. Chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1998;45:1259-1263.
35. Cheng AL, Chen YC, Yeh KH, et al. Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of far-advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1996;77:872-877.
36. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 1995;21:1535-1542.
37. Hayes AJ, Li LY, Lippman ME. Science, medicine, and the future. Antivascular therapy: a new approach to cancer treatment. *BMJ*, 1999;318:853-856.