



CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor primário do fígado, altamente fatal que acomete aproximadamente 500.000 pessoas no mundo. A grande maioria dos casos ocorre na África e Ásia, sendo a China o país de maior prevalência no mundo. A América do Sul compõe área de baixa prevalência para o CHC ($< 5,0/100,000$), e mais de 80% dos casos ocorrem em portadores de doença hepática crônica. As principais causas de cirrose hepática nos pacientes com CHC são as hepatites pelos vírus B e C, e a doença hepática alcoólica.

1) RASTREAMENTO DO CHC

Público alvo: Cirrose hepática de qualquer etiologia (semestral)

Infecção crônica pelo vírus da hepatite B nas seguintes situações:

- Homens asiáticos > 40 anos (anual)
- Mulheres asiáticas > 50 anos (anual)
- História familiar de CHC (semestral)
- Pacientes com HBVDNA detectável e atividade inflamatória na biópsia hepática (semestral)

Protocolo de rastreamento: Ultrassonografia de abdome superior (US)

Alfa-fetoproteína

Obs.: Nos pacientes sem janela para a ultra-sonografia, solicitar tomografia computadorizada helicoidal trifásica (TC), e em casos selecionados (exemplo: insuficiência renal) ressonância nuclear magnética (RNM).

2) ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA

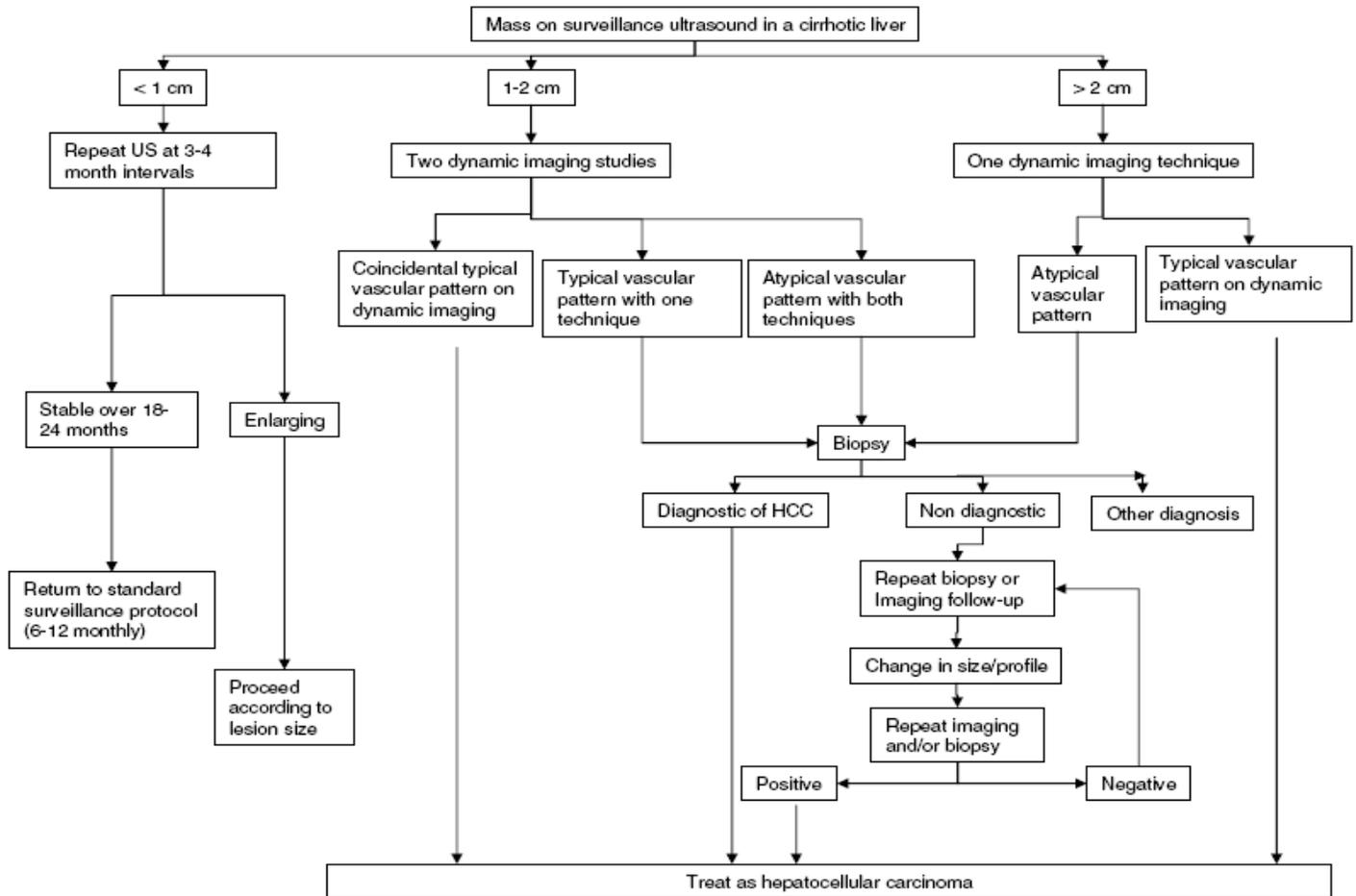


Figure 2 Diagnostic strategy to apply upon ultrasound (US) detection of a hepatic nodule in a patient with cirrhosis. Reproduced with permission from Bruix and Sherman (2005).

Obs.: Estudos dinâmicos de imagem: TC helicoidal trifásica, RNM, US com contraste.

Angiografia da artéria hepática é preferencialmente utilizada com finalidade terapêutica.

3) AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE MÉTODOS DE IMAGEM

3.1) Ultrassonografia

- Lesões < 3cm: imagem hipoecóica (quando <1,5cm difícil diferenciação com macro-nódulos de regeneração)
- Lesões > 3cm: áreas hipo e hiperecóicas (pode-se apresentar homogêneo e hiperecóico – conteúdo gorduroso)

- Outras imagens: anel hipoecóico (cápsula do tumor)
padrão mosaico
invasão de v porta, v hepática ou ducto biliar
associação de nódulos de diferentes tamanhos e características.

3.2) Tomografia Computadorizada Helicoidal Trifásica

- Lesão hipodensa na maioria dos casos.
- Hipervascularização da lesão na fase arterial. “Whash out” do contraste na fase portal.
- Uma minoria é hipovascular e melhor identificada na fase portal.
- Padrão mosaico em 40 a 60% (muito específico para diagnóstico de CHC)

3.3) Ressonância Nuclear Magnética

- A intensidade do tumor depende do tamanho da lesão e diferenciação tissular.
- Cápsula tumoral (vista em 70% dos casos): hipointensa em T1 e moderadamente hiperintensa em T2.
- Imagem hiperintensa em T2
- Hipervascularização é vista em 80% dos casos.
- **IMPORTANTE: reforço pós contraste no T1, com washout na fase portal**

3.4) Angiografia do tronco celíaco e da artéria hepática

- Reservada nos casos de procedimento terapêutico concomitante ao diagnóstico, ou quando a TC ou a RNM não forem capazes de definir o diagnóstico de CHC.

4) AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

A *European Association for Study of the Liver* (EASL) recomenda considerar 4 aspectos na avaliação prognóstica desses pacientes: 1) estágio tumoral; 2) grau de disfunção hepática; 3) condição geral do paciente; e 4) eficácia do tratamento.

Existem mais de 10 classificações prognósticas, mas até o momento nenhuma é aceita universalmente. Seguem abaixo algumas classificações e seus critérios:

Classificação	Variáveis estudadas	Função hepática	Status de saúde
Okuda	50% de envolvimento hepático	BT, albumina, ascite	
Francesa	Invasão portal AFP	BT e FA	Karnofsky
CLIP	Invasão portal </> 50% de envolvimento hepático AFP	Child-Pugh	
BCLC	Invasão portal Metástase Morfologia Okuda	Child-Pugh hipertensão portal BT	PST
CUPI	TNM AFP	Ascite, BT, FA	Sintomas
TNM	Morfologia Invasão portal Metástase	Fibrose	
JIS	TNM	Child-Pugh	

CLIP: Cancer of the Liver Italian; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CUPI: Chinese University Prognostic Index; JIS: Japanese Industrial Standard; PST: Performance Status Test.

4.1) Estágio tumoral

Estágio Precoce: incluem pacientes Child A ou B

- Lesão única < 2cm: **carcinoma in situ** ou **estágio muito precoce**
- Lesão única 2-5cm ou até 3 lesões com < 3cm, cada: **CHC precoce**

Estágio intermediário (sem fator prognóstico adverso): pacientes Child A ou B

- CHC grande ou multifocal
- Sem sintomas relacionados ao tumor
- Sem invasão macrovascular ou metástase

Estágio avançado (pelo menos um dos fatores prognósticos adversos):

- Performance status test (PST): 1-2 ou síndrome constitucional
- Invasão vascular
- Metástase

Estágio terminal:

- Tumor extenso (Okuda estágio III)
- Deterioração da capacidade física (PST 3-4)
- Child C

4.2) Classificação de Child – Turcotte – Pugh

Critérios avaliados / pontos	1	2	3
Albumina (g/dl)	>3,5	3,5 – 2,8	<2,8
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2 – 3	>3
CEP e CBP	<4	4 - 10	>10
Tempo de protrombina (seg)	>50%	50 - 30%	<30%
INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3
Encefalopatia hepática	sem	1 ou 2	3 ou 4
Ascite	ausente	Leve ou controlada	Moderada ou tensa

Child A: 5 – 6 pontos / Child B: 7 – 9 pontos / Child C: 10 – 15 pontos

4.3) Condição geral do paciente: (*Status de saúde*)

- Performance Status Test (Organização Mundial de Saúde)

0	Sem evidência clínica de doença. O paciente desenvolve suas atividades normais, sem limitações.
1	O paciente é sintomático, porém ainda com capacidade de trabalhar e realizar suas atividades diárias.
2	O paciente não pode trabalhar, mas consegue ter autonomia. Está restrito ao leito < 50% do tempo diurno.
3	O paciente requer atenção considerável e freqüente assistência médica. Está > 50% do tempo diurno restrito ao leito.
4	Incapacitação grave. Paciente acamado.

- Karnofsky

Escore	Crêterios
100	Normal, sem queixas ou evidência de doença.
90	Apto para suas atividades normais. Sinais e sintomas menores da doença.
80	Atividade normal, contudo com esforço. Alguns sinais e sintomas da doença.
70	Cuida-se sozinho. Contudo, não é capaz de exercer suas atividades normais ou profissionais.
60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maior parte de suas necessidades.
50	Requer assistência considerável e freqüente cuidado médico.
40	Incapacitado. Requer cuidado especial e assistência.
30	Severamente incapacitado, com indicação de hospitalização. Morte não iminente.
20	Muito doente, com indicação de hospitalização. Morte não iminente.
10	Moribundo. Processo de morte com progressão rápida.

O Grupo Integrado de Transplante de Fígado fará avaliação prognóstica dos pacientes seguidos nos seus ambulatórios através das classificações de Okuda, BCLC e TNM (descritas a seguir), uma vez que esta última pode discriminar estágios iniciais da doença, bem como guiar o tratamento do tumor.

4.4) Classificação de Okuda

	NEGATIVO	POSITIVO
Tamanho tumoral	< 50% do fígado	> 50% do fígado
Ascite	Ausente	Presente
Albumina sérica (g/dl)	>3	<3
Bilirrubina (mg/dl)	<3	>3

Okuda I: nenhum dos fatores positivos

Okuda II: 1 ou 2 fatores positivos

Okuda III: 3 ou 4 fatores positivos

4.5) Classificação BCLC (Barcelona Clinic Liver Câncer Group)

Estádio	PST	Estádio tumoral	Okuda	Hipertensão portal*	BT	Child
A	A1	0	único	1	Não	NL
	A2	0	único	1	Sim	NL
	A3	0	único	1	Sim	ALT
	A4	0	3 lesões <3 cm	1-2		A-B
B	0	> 5cm multinodular	1-2			A-B
C	1-2	Invasão vascular e/ou metástase	1-2			A-B
D	3-4	Qualquer estágio	3			C

PST: *Performance Status Test*; BT: bilirrubina total; NL: normal; ALT: alterada

* Hipertensão portal: gradiente de pressão venosa hepática >10mmHg; varizes de esôfago ou esplenomegalia com contagem de plaquetas < 100,000/mm³.

A: precoce; B: intermediário; C: avançado; D: terminal

4.6 TNM (6ª edição - 2004)

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

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 3 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Para a graduação histopatológica consultar: Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48.900 necropsies. Cancer 1954; 7-462-504.

A graduação histológica de Edmondson/Steiner é constituída de graus 1, 2, 3 e 4.

Grupamento por Estádios

Estádio I -----	T1 N0 M0
Estádio II -----	T2 N0 M0
Estádio IIIA-----	T3 N0 M0
Estádio IIIB -----	T4 N0 M0
Estádio IIIC -----	Qualquer T N1 M0
Estádio IV -----	Qualquer T Qualquer N MI

Resumo Esquemático

Fígado	
T1	Único sem invasão vascular
T2	Único com invasão vascular
T3	Múltiplo ≤ 5 cm
	Múltiplo > 5 cm
T4	Invade ramo principal das veias porta ou hepática
	Invade outros órgãos adjacentes que não a vesícula biliar
N1	Perfura peritônio visceral
	Regional

5) RASTREAMENTO DE METÁSTASES

Os principais locais de metástase do CHC são: ossos, pulmão e adrenal. Desse modo, sugere-se rastreamento **semestral** com:

- Cintilografia óssea de corpo inteiro
- TC de tórax com extensão para as adrenais **sem** uso de contraste intravenoso

6) ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

A **sobrevida** deve ser o principal parâmetro comparado entre os diferentes métodos terapêuticos.

Os tratamentos que oferecem taxas de resposta completa, e assim, um potencial de cura do tumor são: ressecção cirúrgica, transplante e ablação percutânea. Dentre os tratamentos não curativos, apresentam impacto positivo na sobrevida: a quimioembolização transarterial e o sorafenibe (quimioterapia sistêmica).

6.1) Ressecção cirúrgica

Está indicada nas seguintes situações:

- Cirrose hepática Child-Pugh A
- Tumor único < 5 cm

- Ausência de hipertensão portal (considera-se hipertensão portal: gradiente pressórico na veia hepática > 10mmHg; presença de varizes de esôfago; ascite com necessidade de diurético; plaquetas <100.000/mm³ com esplenomegalia, ou achados na US tais como “shunts” portosistêmicos e/ou inversão do fluxo portal para hepatofugal).
- Ausência de invasão vascular macroscópica
- Ausência de metástases (checar cintilografia óssea e TC de tórax)

Recorrência tumoral: 70% em 5 anos (metástases ou *tumor de novo*). Desse modo, os pacientes mesmo sendo submetidos à ressecção cirúrgica devem ser avaliados para transplante de fígado.

6.2) Transplante de fígado

Está indicado nas seguintes situações:

- Cirrose hepática Child-Pugh A, B e C
- **Critérios de Milão:** Tumor único < 5cm
Até 3 tumores, sendo nenhum > 3cm
- **Tumores submetidos à *downstaging*** (após aprovação da Câmara Técnica Nacional)
- Ausência de invasão vascular macroscópica
- Ausência de metástases (checar cintilografia óssea e TC de tórax)

Obs.: De acordo com legislação vigente no Brasil, pacientes com CHC listados para transplante de fígado são contemplados com situação especial em lista de espera para doador cadáver, recebendo, inicialmente, MELD (Model for end-stage liver disease) 20. Caso não sejam transplantados em 3 meses passam para MELD 24, e em 6 meses para MELD 29.

Pode ser oferecido ao paciente e sua família: transplante de doador vivo, transplante de doador com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) (no caso de receptores com idade >40 anos), ou um fígado subótimo, de acordo com a situação clínica do doente (discutir com a equipe previamente).

Discutir terapêutica adjuvante, com o intuito de conter a progressão tumoral, quando a espera pelo transplante for superior a 6 meses (como opção, dispomos de alcoolização percutânea, ablação por radiofrequência percutânea ou quimioembolização transarterial).

6.3) Tratamento percutâneo (alcoolização e radiofrequência): indicado como “ponte” para o transplante hepático ou como terapia isolada, quando há contra-indicação para a ressecção cirúrgica ou transplante de fígado.

6.3.1) Alcoolização:

Realizada guiada por US, com injeção intratumoral de álcool absoluto, em sessões diárias. Apresenta taxa de necrose tumoral de 90 a 100% em tumores < 2 cm, 70% em tumores entre 2 e 3 cm, e 50% naqueles entre 3 e 5 cm.

Está indicada nas seguintes situações:

- Pacientes no estágio 0 ou A de acordo com a Classificação BCLC, ou seja:
 - Tumor único < 5cm
 - Até 3 tumores, sendo nenhum > 3cm
 - PST 0 (Sem evidência clínica de doença. O paciente desenvolve suas atividades normais, sem limitações);
 - Cirrose hepática Child-Pugh A e B
 - Ausência de invasão vascular macroscópica
 - Ausência de metástases (checar cintilografia óssea e TC de tórax)

ATENÇÃO: Avaliação da coagulação pré-procedimento: INR \leq 1,5 e plaquetas \geq 50,000/mm³.

Ascite de pequeno volume (discutir com a radiologia). Ascite moderada ou de grande volume contra-indica o procedimento.

• **CONTROLE TERAPÊUTICO:**

Através do método de imagem utilizado para o diagnóstico, ou seja, TC ou RNM, **30 dias após o procedimento.**

- **Resposta completa:** sem evidência de captação de contraste
- **Resposta parcial:** necrose \geq 50% da área tumoral

- **Ausência de resposta:** redução inferior a 50% da área tumoral, ou aumento inferior a 25% da área tumoral
- **Progressão tumoral:** aumento > 25% da área tumoral
- **Falha terapêutica:** presença de captação de contraste

Manter US de abdome a cada 3 meses, e TC ou RNM (método de imagem utilizado para o diagnóstico) a cada 6 meses.

6.3.1) Radiofrequência (ablação térmica)

Eficácia em tumores < 2 cm semelhante à obtida com a alcoolização, contudo com menor número de sessões. Nos tumores > 2 cm apresenta melhores resultados que aqueles obtidos com o etanol.

Desvantagens: alto custo e complicações (efusão pleural e sangramento peritoneal)

Está indicada nas seguintes situações:

- Pacientes no estágio 0 ou A de acordo com a Classificação BCLC, ou seja:
 - Tumor único < 5cm
 - Até 3 tumores, sendo nenhum > 3cm
 - PST 0 (Sem evidência clínica de doença. O paciente desenvolve suas atividades normais, sem limitações);
 - Cirrose hepática Child-Pugh A e B

ATENÇÃO: Avaliação da coagulação pré-procedimento: INR ≤ 1,5 e plaquetas ≥ 50,000/mm³.

Contra-indicado nos tumores sub-capsulares e indiferenciados (maior risco de disseminação peritoneal)

O tratamento de lesões superficiais ou adjacentes ao trato gastrointestinal deve ser evitado, em virtude do risco de lesão gástrica ou da parede intestinal (principalmente cólon).

Não há contra-indicação quando as lesões são próximas às veias hepáticas.

- **CONTROLE TERAPÊUTICO:**

Através do método de imagem utilizado para o diagnóstico, ou seja, TC ou RNM, **30 dias após o procedimento.**

- **Resposta completa:** sem evidência de captação de contraste
- **Resposta parcial:** necrose $\geq 50\%$ da área tumoral
- **Ausência de resposta:** redução inferior a 50% da área tumoral, ou aumento inferior a 25% da área tumoral
- **Progressão tumoral:** aumento $> 25\%$ da área tumoral
- **Falha terapêutica:** presença de captação de contraste

Manter US de abdome a cada 3 meses e TC ou RNM (método de imagem utilizado para o diagnóstico) a cada 6 meses.

6.4) Quimioembolização transarterial

Está indicada nas seguintes situações:

- Como “ponte” para o transplante hepático, ou como terapia isolada naqueles pacientes com contra-indicação para ressecção cirúrgica, transplante de fígado e ablação percutânea;
- Cirrose hepática Child-Pugh A e B, contudo principalmente no Child A, com estágio intermediário de Barcelona (B), ou seja, Okuda I ou II com PS 0;
- Condição geral do paciente preservada;
- Ausência de metástases;
- Ausência de envolvimento portal ou das veias hepáticas. No máximo com trombose de um ou dois ramos da veia portal;

Está contra-indicada nas seguintes situações:

- Child-Pugh C
- Sangramento gastrointestinal ativo
- Encefalopatia aguda
- Ascite refratária

- Fluxo portal inadequado
 - trombose da veia porta troncular ou pluri-segmentar
 - fístula artério-portal intra-tumoral
 - fluxo hepatofugal ou estagnado

ATENÇÃO: Avaliação da coagulação pré-procedimento: INR \leq 1,5 e plaquetas \geq 50,000/mm³.

Hemograma completo antes e após o procedimento;

Avaliação prévia dos níveis séricos de bilirrubina, albumina, aminotransferases, uréia, creatinina e eletrólitos;

Preparo para a arteriografia:

Jejum

Dessensibilização (30 min antes do procedimento): hidrocortisona 500mg IV + Ranitidina 50 mg IV + Polaramine 2mg IM

Tricotomia inguinal bilateral

Acesso venoso periférico no membro superior esquerdo com abocath

Prescrever a mitomicina C (dose 5 a 10mg, de acordo com o tamanho tumoral)

Encaminhar à Farmácia de Quimioterapia requisição amarela preenchida pela enfermagem e cópia da prescrição

Solicitar Kit de extravasamento para eventual acidente ocupacional.

Após o procedimento, manter o membro inferior do paciente (do mesmo lado da punção) imobilizado por pelo menos 6 horas. Observar formação de hematoma no local da punção inguinal.

Seguimento laboratorial e de imagem:

- A cada 2 semanas: hemograma, AST, ALT, bilirrubinas, uréia e creatinina por um período total de 6 semanas.
- Manter US de abdome a cada 3 meses + AFP, e TC ou RNM (método de imagem utilizado para o diagnóstico) a cada 6 meses.

Síndrome pós-embolização:

- Dor abdominal

- Íleo moderado
- Febre (necrose tumoral/ infecção bacteriana – abscesso hepático e colecistite)

Tratamento: jejum por 24 horas e hidratação vigorosa

- Aumento das aminotransferases
- Piora da função hepática (principalmente no Child B)

Efeitos colaterais da mitomicina C:

- Mielossupressão retardada e cumulativa por 4 a 6 semanas, sendo a leucopenia mais comum que a plaquetopenia
- Náuseas e vômitos 1 a 2 horas após o tratamento por até 3 dias
- Parestesias
- Dispnéia aguda e broncoespasmo severo após a administração da droga. Broncodilatadores, esteróide e oxigênio podem aliviar os sintomas. Risco maior de toxicidade pulmonar com doses cumulativas superiores a 60mg
- Síndrome hemolítico-urêmica (anemia microangiopática com Ht <25%, plaquetas < 100.000/mm³ e insuficiência renal irreversível (creatinina>1,6mg/dl)
- Incomuns: mucosite (pode ocorrer na primeira semana de tratamento)

● CONTROLE TERAPÊUTICO:

Através do método de imagem utilizado para o diagnóstico, ou seja, TC ou RNM, **30 dias após o procedimento.**

- **Resposta completa:** sem evidência de captação de contraste
- **Resposta parcial:** necrose $\geq 50\%$ da área tumoral
- **Ausência de resposta:** redução inferior a 50% da área tumoral, ou aumento inferior a 25% da área tumoral
- **Progressão tumoral:** aumento > 25% da área tumoral
- **Falha terapêutica:** presença de captação de contraste

Unidade de Transplante de Fígado: ramal 2492

BIP Quimioterapia (Dra. Fernanda, Dra. Tatiane ou Dr. Fábio Zola): 7142