

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)

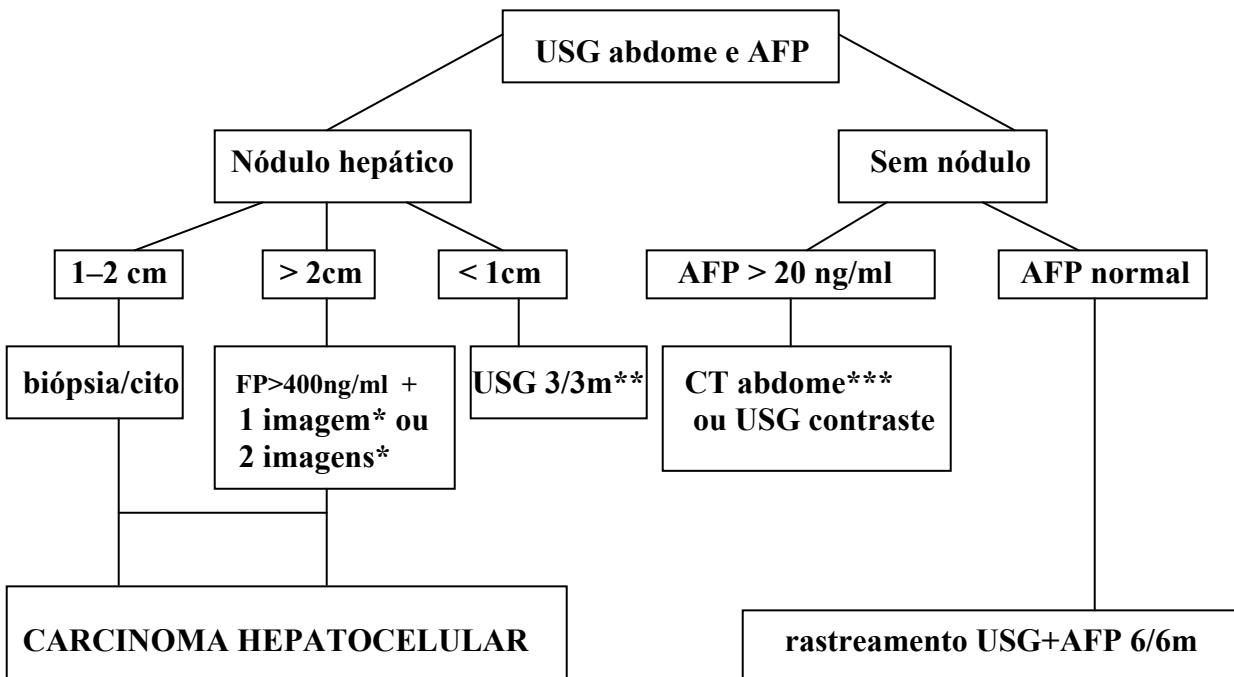
Infecção crônica pelo vírus da hepatite B nas seguintes situações:

- Homens asiáticos > 40 anos (anual)
- Mulheres asiáticas > 50 anos (anual)
- História familiar de CHC (semestral)

Protocolo de rastreamento: Ultra-sonografia de abdome superior (USG)
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



Obs.: Quando contra-indicadas biópsia ou citologia, fazer USG com contraste ou TC de abdome.

* TC helicoidal trifásica, RNM ou angiografia.

** Se não houver evidência de crescimento da lesão focal e a AFP for normal por 1 a 2 anos, continuar rastreamento com USG e AFP semestral. Se houver crescimento da lesão e/ou aumento da AFP, solicitar TC de abdome.

*** Se encontrada lesão focal sugestiva de CHC, prosseguir investigação com RNM ou arteriografia. Pode ser necessária biópsia/citologia. Se não for encontrada lesão focal, prosseguir com rastreamento semestral com USG e AFP. (obs.: se houver aumento persistente de AFP, discutir arteriografia).

3) AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE MÉTODOS DE IMAGEM

3.1) Ultra-sonografia

- 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 hiperecócico – conteúdo gorduroso)
- Outras imagens: anel hipoecócico (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**

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 terminai:

- 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	Crítérios
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 Edmonson/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 M1

Resumo Esquemático

Fígado	
T1	Único sem invasão vascular
T2	Único com invasão vascular
T3	Múltiplo \leq 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 (nos pacientes com disfunção renal, solicitar exame **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, o único que apresenta impacto positivo na sobrevida é a quimioembolização transarterial.

6.1) Ressecção cirúrgica

Está indicada nas seguintes situações:

- Cirrose hepática Child-Pugh A
- Tumor único < 5cm
- 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 USG tais como “shunts” porto-sistêmicos e/ou inversão do fluxo portal de hepatopetal para hepatofugal).
- Ausência de invasão vascular macroscópica
- Ausência de metástases (checar cintilografia óssea e TC de tórax)

Recorrência tumoral: 70% em 5 anos (disseminação ou *tumor de novo*).
Desse modo, os pacientes mesmo sendo submetidos à ressecção cirúrgica devem ser listados 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
- Ausência de invasão vascular macroscópica
- Ausência de metástases (checar cintilografia óssea e TC de tórax)

Obs.: Pode ser oferecido ao paciente e sua família, o transplante de doador vivo, ou um fígado sub-ótimo, 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. (sugestões: alcoolização percutânea, radiofrequência percutânea (ainda não disponível no HCFMRP-USP), ou quimioembolização, quando a situação clínica do paciente permitir).

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 ultra-sonografia, 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: TP>50% ou INR<1,7, e plaquetas >70,000/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, **24 horas após (avaliação da abordagem tumoral e complicações) e 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 USG 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) – ainda não disponível no HCFMRP-USP

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. Desse modo, será indicado, preferencialmente, ablação percutânea através de radiofrequência.

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 < 5 cm
 - Até 3 tumores, sendo nenhum > 3 cm
 - 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: TP $>50\%$ ou INR $<1,7$, e plaquetas $>70,000/mm^3$.

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, **24 horas após (avaliação da abordagem tumoral e complicações) e 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 USG de abdome a cada 3 meses e TC ou RNM (método de imagem utilizado para o diagnóstico) a cada 6 meses.

6.4) Quimioembolização tumoral

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

ATENÇÃO:

- 1. Avaliação da coagulação pré-procedimento: TP>50% ou INR<1,7, e plaquetas >70,000/mm³;**
- 2. Hemograma completo antes e após o procedimento;**
- 3. Avaliação prévia dos níveis séricos de bilirrubina, albumina, aminotransferases, uréia, creatinina e eletrólitos;**
- 4. 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**
- 5. No dia anterior ao procedimento:**
 - Avisar a farmacêutica responsável pela Farmácia de Quimioterapia para o preparo da mitomicina C, com informação da dose a ser utilizada no procedimento (Andréia ou Ana no ramal 2728).**
 - Encaminhar à Farmácia de Quimioterapia “Esquema de Quimioterapia” preenchido e assinado pelo médico residente ou assistente, com o visto do Docente responsável.**

6. **Retirar o quimioterápico (mitomicina C) na Farmácia de Quimioterapia e levar juntamente com o paciente para a Unidade de Emergência, onde será realizado o procedimento.**
 7. **Levar Kit de extravasamento para eventual acidente ocupacional.**
 8. **Após o procedimento, retornar para o Campus as seringas que continham o quimioterápico para serem desprezadas em lixo apropriado (lixo tóxico).**
 9. **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.**
- 10. Seguimento laboratorial e de imagem:**
- **A cada 2 semanas: hemograma, AST, ALT, bilirrubinas, uréia e creatinina por um período total de 6 semanas.**
 - **Manter USG 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:

- Mielosupressão 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

- Dispneia 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, **24 horas após (avaliação da abordagem tumoral e complicações) e 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 USG de abdome a cada 3 meses e TC ou RNM (método de imagem utilizado para o diagnóstico) a cada 6 meses.