

ABORDAGEM LOCO-REGIONAL NA TERAPÊUTICA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

LOCO-REGIONAL APPROACH IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

 ANA LUÍSA ALVES VAZ¹,  RUI MIGUEL MARTINS²,  JOSÉ GUILHERME TRALHÃO³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

³ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

RESUMO

O carcinoma hepatocelular ocupa a 5ª posição no que diz respeito às neoplasias mais frequentes, constituindo atualmente uma das principais causas de morte por cancro. A vasta investigação e crescente conhecimento nos mecanismos desta neoplasia, permitiu o desenvolvimento de um conjunto de terapêuticas, que podem ser utilizadas isoladamente ou combinadas, contribuindo deste modo para uma mudança no paradigma do tratamento destes doentes. A resseção hepática constitui o método de eleição para a abordagem deste carcinoma, porém o transplante continua a ser uma opção curativa utilizada quando a hepatectomia está contra-indicada. O desenvolvimento de técnicas loco-regionais de ablação e embolização têm mostrado grande eficácia e um interesse crescente no combate tumoral, quer isoladamente quer em conjunto com a cirurgia por permitirem muitas vezes fazer uma regressão tumoral de modo que o carcinoma hepatocelular se enquadre nos critérios de ressecabilidade e/ou transplante. A terapêutica sistémica dirigida, a imunoterapia e a combinação de técnicas loco-regionais tem contribuído para a possibilidade de cura desta neoplasia. O autor fez uma revisão das várias opções terapêuticas de abordagem do carcinoma hepatocelular atualmente utilizadas.

Palavras-chave: *Carcinoma hepatocelular, resseção hepática, transplante hepático, ablação, embolização, terapêutica sistémica.*

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma ranks 5th in terms of the most frequent neoplasms, currently constituting one of the main causes of death from cancer. The vast investigation and growing knowledge on the mechanisms of this neoplasia, allowed the development of a set of therapies, which can be used alone or combined, thus contributing to a change in the treatment paradigm for these patients. Liver resection is the method of choice for approaching this carcinoma, however transplantation remains a curative option used when hepatectomy is contraindicated. The development of loco-regional ablation and embolization techniques has shown great efficacy and a growing interest in tumor combat, either alone or in conjunction with surgery, as they often allow tumor regression so that hepatocellular carcinoma meets the criteria for resectability and / or transplantation. Systemic targeted therapy, immunotherapy and the combination of loco-regional techniques have contributed to the possibility of curing this neoplasia. The author reviewed the various therapeutic options for approaching hepatocellular carcinoma currently used.

Keywords: *Hepatocellular carcinoma, liver resection, liver transplantation, ablation, embolization, systemic therapy.*



INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a 5ª neoplasia mais frequente no mundo.¹ Esta neoplasia ocupa o 2º lugar nas causas de morte por cancro no sexo masculino e o 6º lugar no sexo feminino.

Para além das abordagens clássicas, como a ressecção e o transplante hepático, existe um conjunto de terapêuticas loco-regionais cujo interesse tem vindo a aumentar.

Estas terapêuticas consistem essencialmente em técnicas de ablação ou embolização do tumor, e tem especial interesse para estadios muito iniciais e para downstaging de tumores mais avançados, tornando-os ressecáveis ou com critérios para transplante.

A escolha da terapêutica a usar depende de um conjunto de fatores associados às características do tumor, à função hepática e ao estado geral do doente². A seleção dos pacientes e a escolha do tratamento mais adequado representa um complexo desafio, e esta decisão deve ser tomada por uma equipa multidisciplinar.

Com este trabalho pretende-se abordar as opções terapêuticas do CHC, dando a conhecer cada uma das abordagens loco-regionais, bem como a escolha da abordagem a usar nos diversos estadios da doença.

METODOLOGIA

Para este artigo de revisão foram utilizados artigos obtidos na *Pubmed*, numa pesquisa feita em setembro de 2020, tendo sido atualizada com os artigos de interesse publicados posteriormente e até dezembro de 2020. A partir desta pesquisa foram cuidadosamente selecionados os artigos com interesse e relevância para a compreensão do tema do Carcinoma Hepatocelular nomeadamente no que respeita à sua terapêutica.

Na equação de pesquisa foram utilizadas várias combinações das seguintes palavras-chave:

“Hepatocellular carcinoma”, “Therapy”, “Ablation Techniques”, “Embolization”, “Hepatectomy”, “Liver Transplantation”.

Na pesquisa foram incluídos os artigos originais e revisões publicadas nos últimos 10 anos em língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Pontualmente foram utilizados artigos derivados de outras pesquisas, por se mostrarem de extrema pertinência para o assunto tratado.

Dos artigos selecionados foram incluídas 25 referências na elaboração deste trabalho.

O carcinoma hepatocelular

Cerca de 70 a 90% dos casos de CHC têm por base a cirrose, sendo este o seu principal fator de risco³. Em pacientes cirróticos, o género masculino, a idade, o grau de cirrose e a diabetes constituem fatores de risco independente.

Geralmente esta neoplasia tem origem em mutações genéticas que alteram as vias metabólicas causando uma proliferação celular desorganizada⁴. O seu desenvolvimento está associado à existência de doença hepática crónica relacionada com infeção viral crónica (tipo B e C), ingestão excessiva de álcool, hemocromatose, síndrome metabólica, exposição a aflatoxinas ou até a uma associação destes fatores^{5,6}.

A doença do fígado gordo não alcoólico (NAFLD) tem sido reconhecida como uma das principais causas de doença hepática crónica nos países desenvolvidos⁵.

A incidência desta doença varia de acordo com a localização geográfica (cerca de 80% dos casos ocorrem no Leste Asiático e África Subsariana), com a idade (raramente surge antes dos 40 anos, tendo a Europa um pico de incidência entre os 63 e os 65 anos) e com o género (sendo 2 a 7 vezes mais frequente em indivíduos do sexo masculino)⁴.

O CHC é tipicamente uma doença silenciosa, sendo na sua vasta maioria assintomática nas



fases iniciais, o que resulta num diagnóstico invariavelmente tardio desta neoplasia⁴. Sintomas como dor abdominal, mal-estar, perda de peso, astenia, anorexia e febre podem surgir quando o CHC aumenta de dimensões, podendo surgir de forma aguda se houver rutura do tumor ou alguma outra complicação.

O diagnóstico de CHC costuma surgir como um achado incidental em exames de rotina, assim como em pacientes com função hepática alterada ou na presença de sintomas hepáticos ou neoplásicos.

O diagnóstico pode ser feito com recurso a exames de imagem, marcadores tumorais ou análise anátomo-patológica por biópsia hepática⁷.

O CHC tem uma vascularização predominante arterial enquanto o parênquima hepático normal tem vascularização arterial e venosa. Este facto faz com que seja possível fazer a identificação destas neoplasias através da observação da captação do contraste, que no CHC é intenso em fase arterial e tem wash-out na fase portal, distinguindo-se do restante parênquima⁸. (Fig. 1)

Para nódulos >10 mm em fígados cirróticos a observação deste padrão em TC (tomografia computadorizada) ou RM (ressonância magnética) faz

o diagnóstico. Apesar de ter uma especificidade de aproximadamente 100%, este é um método pouco sensível⁸. Se o nódulo tiver dimensões superiores a 2 cm o diagnóstico faz-se com elevado grau de segurança, se tiver entre 1 e 2 cm pode ser necessária a combinação de 2 métodos imagiológicos. Quando não se observam estas características de captação do contraste (hiperintensidade em fase arterial e hipointensidade em fase portal) é necessário realizar um exame anátomo-patológico através de biópsia para estabelecer o diagnóstico⁹.

Nódulos <10 mm em pacientes cirróticos apenas necessitam de uma vigilância ecográfica a intervalos de 3 a 4 meses dado o baixo risco de ser CHC^{8,10}.

Um exame invasivo por biópsia ecoguiada é também feito para todos os nódulos em pacientes não cirróticos. A biópsia hepática tem uma sensibilidade entre 70 a 90%, variando com o tamanho e localização da lesão e com a experiência do operador¹⁰. Para lesões inferiores a 20 mm o diagnóstico é ainda mais difícil, havendo uma sensibilidade de apenas 60%¹⁰.

Quanto aos marcadores tumorais, a AFP é o principal marcador serológico do CHC apesar da sua baixa sensibilidade e especificidade¹⁰.

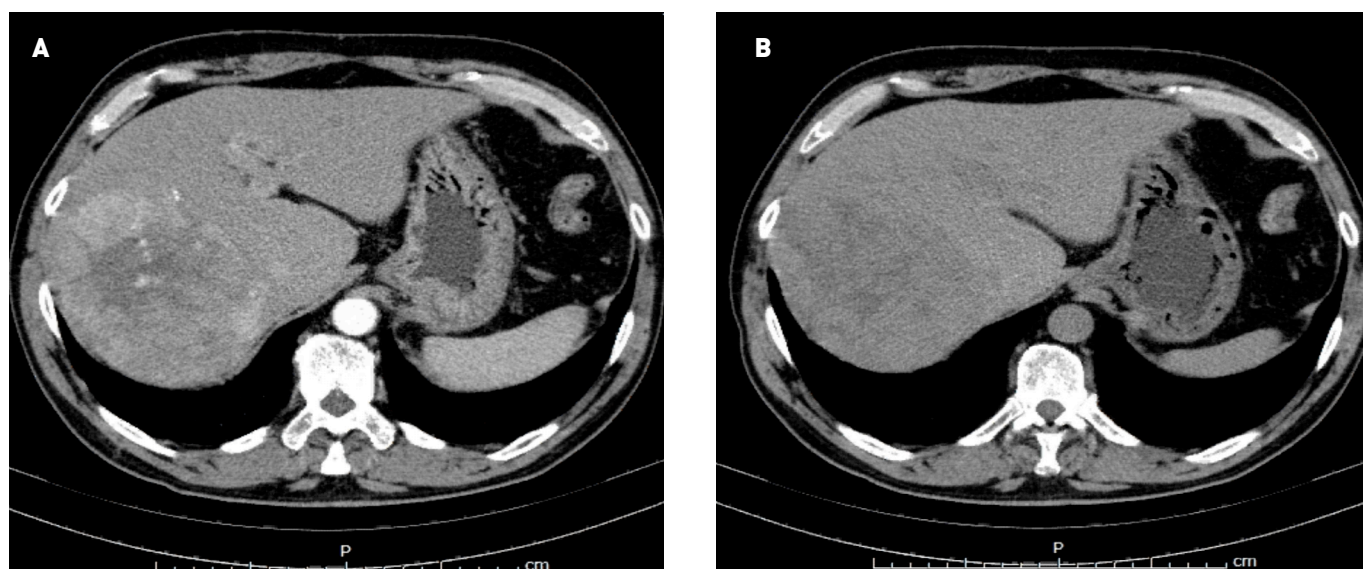


FIGURA 1 – TC de CHC. A: hiper captação do contraste (fase arterial) B: wash-out (fase portal) (Imagem gentilmente cedida pelo serviço de cirurgia do IPO de Coimbra)



Em pacientes cirróticos é feito rastreio de CHC de 6 em 6 meses com ecografia abdominal.

Para estratificar o CHC existem diversas classificações, sendo a mais usada a BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) que o divide em 5 estádios (muito inicial, inicial, intermédio, avançado e terminal), referindo a 1ª linha terapêutica associada a cada um. (Fig. 2). Este sistema (BCLC) tem em conta a função hepática (score Child-Pugh), o estado geral do doente (Performance Status) e características do tumor (como a extensão para a veia porta ou disseminação extra-hepática)³.

Opções terapêuticas para o tratamento do CHC

A abordagem do CHC tem evoluído muito ao longo dos últimos anos, para além da possibilidade de resseção e transplante, surgiram técnicas de abordagem loco-regional e terapêuticas sistémicas que mudaram o paradigma da intervenção nesta neoplasia¹. (Fig 3).

O prognóstico dos doentes com esta neoplasia é, em geral, pouco favorável⁷. A sobrevivência, na ausência de tratamento, varia de algumas semanas até um ano, dependendo da extensão tumoral e de outros fatores⁷.

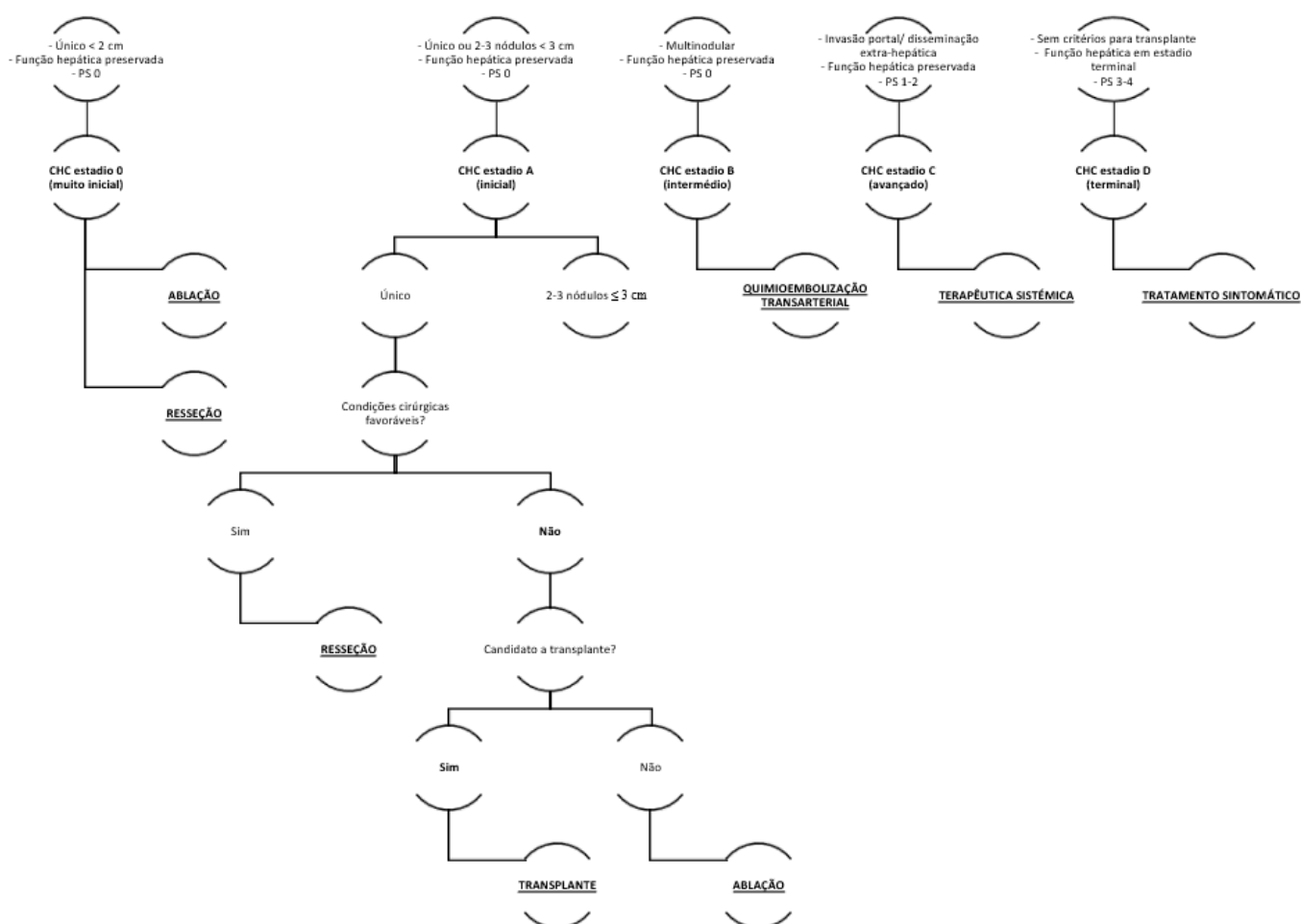


FIGURA 2 – Classificação BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) e recomendações terapêuticas.



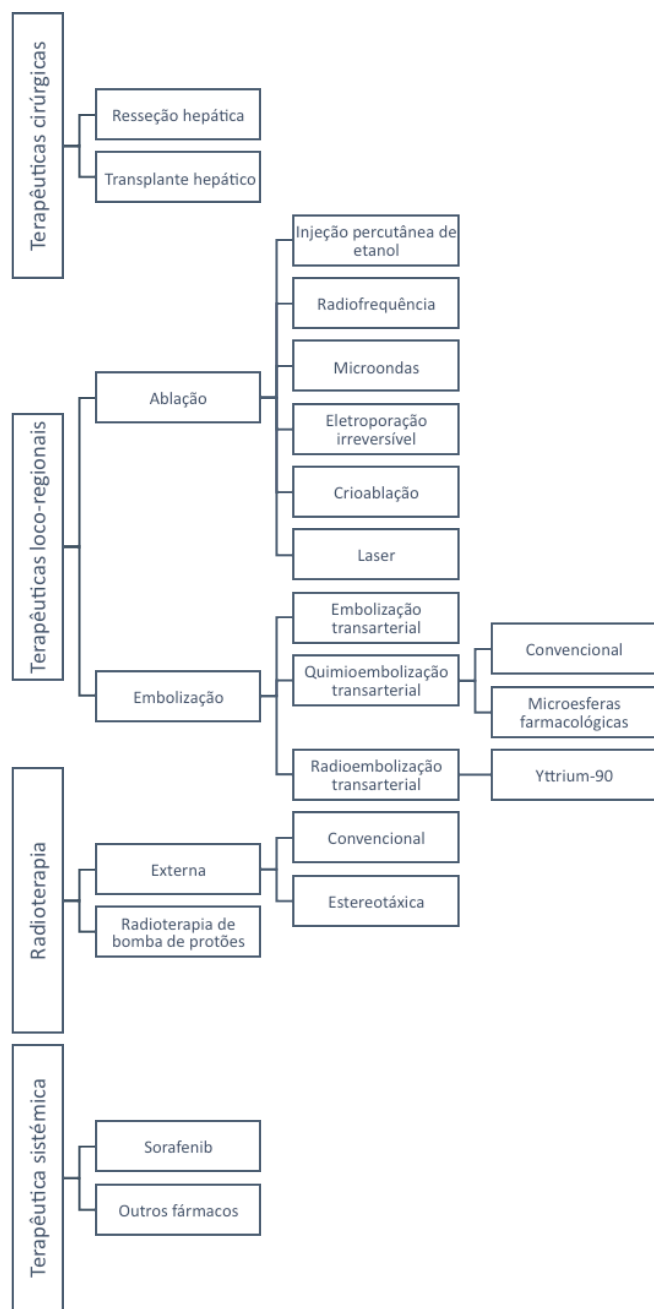


FIGURA 3 – Opções terapêuticas para abordagem do hepatocarcinoma

As opções terapêuticas dependem de um conjunto de múltiplos fatores como: número e tamanho das lesões, etiologia do CHC, grau de disfunção hepática, presença de hipertensão portal e cirrose⁶.

Em estadios iniciais da doença as opções curativas incluem a ressecção hepática, o transplante de órgão ou a ablação por radiofrequência⁷.

Cirurgia de ressecção hepática

A ressecção hepática (RH) é a opção terapêutica com intenção curativa de 1ª linha na ausência de cirrose em pacientes com função hepática preservada.

A mortalidade intra-hospitalar associada à RH é inferior a 3%, e as complicações associadas a este procedimento incluem falência hepática, infecção, trombose e hemorragia.³ O estadiamento TNM, a margem cirúrgica e a invasão microvascular são os fatores que mais contribuem para a sobrevivência pós-RH.³

A mortalidade após ressecção hepática é, geralmente, o resultado da insuficiência hepática causada diretamente pela excessiva ressecção ou indiretamente por complicações secundárias ao procedimento¹¹.

Outro fator que influencia o resultado da sobrevivência após a ressecção hepática prende-se com a etiologia da doença hepática crônica. Melhores resultados a longo prazo são observados em pacientes com hepatite B, e, pelo contrário, pacientes com hepatite C e cirrose alcoólica demonstram piores resultados¹².

Seleção de doentes para RH

Antigamente considerava-se que a classificação de Child-Pugh, baseada nos níveis de bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, presença de ascite e encefalopatia, era suficiente para selecionar os candidatos adequados para a ressecção hepática¹⁰. (Tabela 1)

Atualmente os pacientes são selecionados mediante o seu estadiamento na classificação BCLC.

TABELA 1 – Classificação Child-Pugh

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	Ausente	Grau 1 - 2	Grau 3 - 4
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/ml)	< 2	> 2 e < 3	> 3
Albumina (mg/ml)	> 3,5	> 2,8 e < 3,5	< 2,8
Tempo de Protrombina (seg)	< 4	> 4 e < 6	> 6
Classificação	A 5-6	B 7-9	C 10-15



Segundo esta classificação, são candidatos para resseção cirúrgica os pacientes:

- ✓ em estadio 0 com tumor único de tamanho igual ou inferior a 2cm, Child-Pugh A e ECOG 0 - pacientes em estadio A com lesão única sem hipertensão portal ou aumento dos valores de bilirrubina clinicamente significativos.
- ✓ Os pacientes em estadio B com nódulo único <5 cm e/ou tumor micronodular muito localizado podem também ser considerados ressecáveis.

O MELD (Model for End-Stage Liver Disease) surgiu como uma ferramenta essencial para prever o prognóstico dos doentes submetidos a esta intervenção¹⁰.

Sabe-se que a sobrevivência a 5 anos em pacientes com hipertensão portal e bilirrubina superior a 1 mg/dl é de 25%, enquanto que na ausência de hipertensão portal e valores de bilirrubina normais, esse valor é de aproximadamente 74%¹³.

A RH é contraindicada em pacientes com score Child-Pugh C, sendo uma opção terapêutica pouco frequente em pacientes em Child-Pugh B (5).

Avaliação da função hepática

Para prevenir a falência hepática após a cirurgia é essencial fazer uma avaliação pré-cirúrgica da função hepática. Faz-se a avaliação da hipertensão portal (através da medição da tensão da veia porta, presença de esplenomegalia, presença de varizes esofágicas e contagem de plaquetas), a previsão do volume/função de fígado remanescente (calculado através da medição do volume hepático por Tomografia Computorizada (TC) ou por Ressonância Magnética (RM) e da avaliação da função metabólica hepática) e determinação do score Child-Pugh (CP)¹⁴. A hipertensão portal define-se como um gradiente de pressão portal >10 mmHg ou presença de varizes esofágicas ou esplenomegalia >12 cm e trombocitopenia <100 000/mm³.

O teste preditivo da mortalidade pós hepatectomia mais usado é a taxa de clearance do verde de indocianina (IV). Este teste consiste na injeção de 0,5 mg/kg de IV e na avaliação da sua retenção pela medição da concentração no sangue periférico, geralmente após 15 minutos⁵. O valor de concentração normal para uma pessoa saudável é cerca de 10%⁵. Os valores de cut-off para a realização de hepatectomias seguras são de 14-17% para resseções major e de até 22% para resseções minor⁵. Hepatectomias muito limitadas podem ser feitas até uma taxa 40% e alguns autores defendem que ressecções em cunha laparoscópicas muito limitadas podem ser realizadas com valores ainda mais elevados⁵.

O volume de fígado remanescente é, atualmente, usado como parâmetro que define a possibilidade ou não da intervenção cirúrgica. Num fígado cirrótico ou com alterações da função, estima-se que o remanescente hepático seja de pelo menos 40% do volume hepático inicial, enquanto que para um fígado saudável o cut-off se situa nos 20%¹⁴. Em alguns casos, pode-se recorrer à embolização da veia porta (EVP) para induzir uma hipertrofia hepática contra-lateral e deste modo, aumentar o volume de parênquima hepático remanescente permitindo a realização de RH¹⁴.

Resseção anatómica vs não anatómica

A resseção anatómica consiste na remoção de um segmento hepático vascularizado pela veia porta e artéria hepática e a resseção não anatómica ou em cunha é um procedimento que poupa mais parênquima hepático (14). Assim, a segunda opção, apesar de ser interessante para doentes com uma função hepática diminuída, pode tendencialmente conduzir a um pior resultado oncológico comparativamente com a resseção anatómica, dado que pode não englobar possíveis micro-metástases intra-hepáticas peritumorais¹⁴.

Ambas as técnicas no CHC tem uma morbidade e mortalidade pós-operatória semelhante¹.



Laparoscopia vs cirurgia aberta

A maioria das resseções hepáticas de CHC são realizadas através da tradicional cirurgia aberta¹². A necessidade de minimizar as perdas hemorrágicas e a necessidade de transfusões sanguíneas, especialmente em doentes cirróticos, levou os cirurgiões a usar instrumentos que minimizam estas perdas e a cada vez mais ponderarem a cirurgia por via laparoscópica¹².

A cirurgia laparoscópica tem interesse sobretudo em tumores localizados à periferia e de pequenas dimensões. As vantagens desta abordagem menos invasiva consistem em menor tempo de hospitalização, menor disseção peritoneal, menor hemorragia, menor taxa de complicações associadas e de descompensação clínica do doente^{13,14}. A ressecção laparoscópica deve ser ponderada apenas em centros com grande experiência em laparoscopia e em cirurgia hepatobiliar, pois é necessária rapidez na interpretação do tempo cirúrgico, das perdas hemáticas e da necessidade de conversão para cirurgia aberta¹⁴.

Linfadenectomia preventiva

As metástases de gânglios linfáticos tem uma incidência de aproximadamente 5% no CHC, embora valores entre 25% e 43,9% sejam encontrados em autópsias de doentes não cirróticos e cirróticos, respetivamente¹.

O tratamento destas metástases é ainda contro-verso mas, sabe-se que pacientes que tenham metastização ganglionar são mais suscetíveis a ter uma recorrência do tumor e tem piores resultados a longo-prazo relativamente aos pacientes sem metastização¹.

A linfadenectomia regional preventiva é um procedimento seguro, mas não se associa a uma menor taxa de recorrência do tumor nem a melhoria do prognóstico em carcinomas em estadio inicial.

Estudos recomendaram a linfadenectomia regional em pacientes não cirróticos submetidos a ressecção hepática e a ressecção de pelo menos 4 gânglios em pacientes com cirrose que sejam submetidos a transplante hepático, para uma correta avaliação prognóstica¹.

Margens cirúrgicas

Não há consenso quanto à margem cirúrgica segura, alguns autores defendem que margens 2 cm estão associadas a menor recorrência e a maior taxa de sobrevivência, enquanto outros autores dizem não haver diferenças significativas para margens \leq ou $>$ 1 cm¹⁵.

Risco de recorrência

A RH possibilita uma sobrevivência a 5 anos que ronda os 70%, contudo apresenta uma alta taxa de recorrência que pode atingir os 50%¹³.

Os fatores de risco para a recorrência do CHC podem dividir-se em fatores cirúrgicos, clínico-patológicos e inerentes ao doente (Tabela 2).

Quanto à recorrência precoce associa-se mais a disseminação do tumor original, enquanto que as recorrências mais tardias são maioritariamente devidas a desenvolvimento de CHC “de novo” num fígado cirrótico¹³.

Cerca de 60 a 70% das recidivas correspondem a metástases intra-hepáticas (aproximadamente 1 ano após ressecção) e 30 a 40% correspondem a tumores de novo (4 a 5 anos após ressecção) e destes apenas 15% dos casos são passíveis de nova ressecção^{6,10}.

Transplante hepático

Teoricamente, o transplante hepático (TH) é a melhor opção curativa para o CHC, na medida em que, com este procedimento, se remove o tumor



TABELA 2 – Fatores de risco para recorrência do CHC

Fatores cirúrgicos	Fatores clínico-patológicos	Fatores do Paciente
<ul style="list-style-type: none"> - Ressecção não anatómica - Margens histológicas positivas (R1/R2) - Necessidade de transfusão sanguínea - Rutura iatrogénica do tumor 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa diferenciação tumoral - Tumor em estadio avançado - Rutura do tumor/ dano da cápsula tumoral - Diâmetro → 5 cm - ≥ 3 nódulos - Trombos vasculares tumorais - Invasão dos gânglios linfáticos - Invasão de órgãos adjacentes ou lesão satélite - Altos níveis de AFP antes da cirurgia - Aumento dos níveis de AFP 2 meses após cirurgia 	<ul style="list-style-type: none"> - Doença hepática crónica; hepatite ativa ou cirrose hepática

na sua totalidade e ainda se restaura a normal função hepática, diminuindo o risco de o paciente desenvolver um novo tumor.

A. Proneth et al, concluiu que, em tumores ressecáveis, a sobrevivência a 5 anos apresentava melhores resultados no TH do que na RH e a sobrevivência livre de doença a 3 e 5 anos era maior no TH¹⁶. Numa meta-análise que comparou a sobrevivência a 5 anos, onde foram incluídos 1572 pacientes, não foi identificada nenhuma vantagem do TH em relação à ressecção¹⁶. Conclui-se então que, em pacientes que tenham critérios para ambas as abordagens, se deve começar sempre pela ressecção hepática em alternativa ao transplante, funcionando o transplante apenas como terapêutica de resgate em caso de recorrência.

Uma função hepática diminuída não é limitadora da realização de transplante hepático¹⁵. Em pacientes bem selecionados e com uma carga tumoral limitada a sobrevivência do transplante por CHC assemelha-se ao transplante realizado por outras causas, tendo uma baixa taxa de recorrência¹⁵.

A grande desvantagem do transplante é que a recorrência é quase sempre letal devido à

metastização e à terapêutica imunossupressora a que o doente é sujeito¹¹. A diferenciação tumoral, a invasão vascular, o tamanho e número dos nódulos e os níveis de α -fetoproteína (AFP) plasmática são as variáveis que mais afetam diretamente o risco de recorrência¹¹.

Seleção de doentes para TH

A seleção dos pacientes com critérios para transplante é feita segundo os critérios de Milão, em que são incluídos os tumores únicos de diâmetro <5 cm e tumores com até 3 nódulos, cada um com diâmetro <3 cm¹¹. Observam-se taxas de recorrência de 15% e sobrevivência a 5 anos de cerca de 68% quando aplicados estes critérios¹³.

No sentido de incluir mais doentes foram propostos vários critérios mais abrangentes para a seleção dos doentes a transplantar, como são exemplo os critérios da Universidade de S. Francisco da Califórnia em que se incluem pacientes com lesões únicas menores de 6,5 cm ou até 3 lesões cada uma com um diâmetro máximo de 4,5 cm no total de 8cm¹³.



Transplante de dador vivo

A falta de órgãos é uma das principais limitações da transplantação hepática, condicionando um grande aumento nas listas de espera¹⁵. No período compreendido entre decisão e a realização do transplante há doentes que sofrem uma progressão tumoral aumentando o risco de disseminação e de recorrência e até há alguns que deixam de ter critérios para ser sujeitos a esta intervenção.

Com vista a incluir pacientes que ficam fora dos critérios de Milão e de diminuir o tempo em lista de espera dos doentes incluídos nestes critérios, o transplante hepático de dador vivo foi uma técnica que se começou a utilizar e que se revelou benéfica, apesar de apresentar maiores taxas de recorrência em relação ao dador cadáver¹⁴.

Terapêuticas prévias ao transplante hepático

Apenas uma percentagem inferior a 30% dos doentes com CHC apresentam inicialmente critérios para transplante, dado que na maioria o diagnóstico é feito tardiamente³.

Terapêuticas loco-regionais são instituídas em alguns doentes de forma a impedir a progressão do tumor e a sua consequente saída das listas de espera¹. Estas mesmas técnicas promovem o downstaging tumoral possibilitando que mais doentes cumpram os critérios para TH ou até impedindo a necessidade de transplante em alguns casos¹. São ainda usadas como terapêutica neoadjuvante com o intuito de melhorar o prognóstico¹.

Considera-se que houve downstaging do tumor quando este diminui e se enquadra nos critérios de Milão e os níveis de AFP são inferiores a 500 ng/ml.

Estas estratégias devem ser usadas quando o tempo de espera para TH é de 6 ou mais meses¹. Uma vez conseguido o downstaging tumoral, deve-se esperar no mínimo 3 meses antes de se avançar para a transplantação.

Com estas técnicas consegue-se uma melhoria nos resultados obtidos, uma vez que aumentam a sobrevivência e diminuem a recorrência.

Deve ser realizada uma monitorização dos níveis de AFP plasmática de 3 em 3 meses para detetar se existe progressão tumoral¹.

As técnicas loco-regionais geralmente utilizadas incluem ablação por radiofrequência ou por micro-ondas, quimioembolização transarterial percutânea ou laparoscópica, radioembolização transarterial e radioterapia. A resseção hepática pode também ser usada como terapêutica prévia ao TH em casos que o tempo de espera excede os 6/8 meses.

As técnicas mais utilizadas para downstaging são quimioembolização transhepática, ablação por radiofrequência, radioembolização transarterial e resseção cirúrgica⁸.

Terapêuticas loco-regionais

Embora a resseção hepática constitua o tratamento de primeira linha do CHC e o transplante hepático ofereça grande taxa de sobrevivência sem doença, apenas uma pequena percentagem dos doentes se encontra elegível para estes procedimentos.

Existem, no entanto, outras abordagens para realizar no caso de doentes cirróticos e irresecáveis. Este conjunto de técnicas podem dividir-se essencialmente em 2 grupos cujo objetivo consiste em ablação ou embolização local do tumor (Fig. 4).

Ablação tumoral

As terapêuticas de ablação local do tumor permitem uma maior preservação do parênquima hepático não tumoral e são consideradas como abordagem curativa para tumores de pequenas dimensões em pacientes com cirrose¹⁷. Estas consistem na aplicação de químicos como o etanol ou energia térmica como o laser, radiofrequência ou micro-ondas de forma a causar necrose celular do tumor¹⁷.



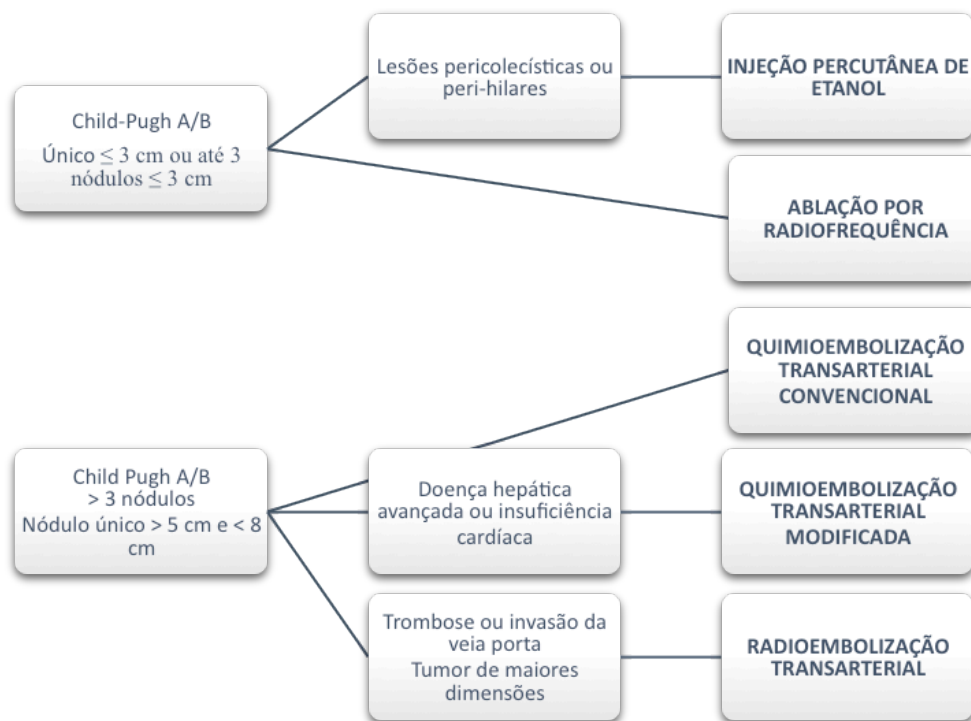


FIGURA 4 – Terapêuticas loco-regionais- algoritmo de utilização no CHC.

Injeção percutânea de etanol (IPE)

A IPE era uma técnica mais usada para CHC encapsulados de maior diâmetro inferior a 3 cm¹⁸. A injeção de etanol causa necrose tumoral, mas a sua distribuição pode ser heterogénea devido a septos ou cápsulas tumorais¹. Por isto, a sua eficácia é limitada em tumores de maiores dimensões, necessitando por vezes de várias injeções para ter sucesso.

Um dos interesses desta técnica é que, se aplicada previamente no tecido tumoral, potencializa o feito da ablação por radiofrequência (ARF)¹⁸.

Ablação por radiofrequência (ARF)

Ablação por radiofrequência (ARF) é a técnica de ablação mais usada no tratamento do CHC. Neste procedimento é introduzida uma agulha diretamente no nódulo tumoral e a energia que é gerada vai originar necrose das células neoplásicas

consoante o calibre da agulha utilizada e o tempo de duração do procedimento¹⁷. Esta introdução pode ser realizada por via percutânea, laparoscópica ou durante cirurgia aberta¹⁷.

A técnica em causa permite um excelente controlo local do tumor com uma aceitável taxa de morbilidade e de propagação do tumor. Associa-se a mortalidade inferior a 1% e a morbilidade menor que 10%¹⁷.

Um estudo retrospectivo que envolveu 1061 casos demonstrou que, para tumores isolados com diâmetro superior a 3 cm e inferior a 5 cm ou tumores de 2 ou 3 nódulos de tamanho <5 cm em pacientes com Child-Pugh A, a resseção hepática tem melhores resultados que a ARF¹⁹. Para CHC único, <3cm e com Child-Pugh A não há diferença significativa nos resultados entre a resseção hepática e a ARF, mas a ARF tem a vantagem de ser um método menos invasivo¹⁹. A escolha entre estas abordagens em CHC de pequenas dimensões ainda é controversa.



A ARF é interessante para tumores de tamanho inferior a 3 cm e é menos eficaz para tumores >4 cm¹. A recorrência é influenciada pelas dimensões tumorais, sendo de 14% quando o tumor é ≤3 cm, 25% se entre 3 e 5 cm e de 58% se >5 cm¹.

A eficácia desta técnica é limitada por alguns aspetos técnicos como a localização tumoral e o difícil acesso a este. Lesões na região subdiafragmática, na proximidade das estruturas biliares ou vasculares ou tumores subcapsulares tem risco aumentado para lesão das estruturas envolventes².

A ARF é a técnica ablativa de 1ª linha em CHC <3 cm com função hepática preservada, a IPE fica reservada para os casos em que pela localização tumoral a primeira não seja exequível¹.

Ablação por micro-ondas

A ablação por micro-ondas consiste na transmissão de micro-ondas de altas frequências para o tecido tumoral, fazendo com que haja uma carga eletromagnética que faz inverter a direção da corrente, criando altas temperaturas que levam a morte celular por necrose. São usadas frequências de 915 e 2450 MHz na ablação dos tumores¹⁷.

A forma e área de parênquima a sofrer ablação é mais previsível com esta técnica do que com a utilização de radiofrequência, porque nesta há um menor efeito de dissipação do calor e aumento da impedância. Outras vantagens desta técnica são que necessita de um menor tempo de terapêutica e tem menor risco de queimaduras da pele.

Para tumores com dimensão de 3,7cm, a ablação foi completa em 95,8% dos pacientes¹⁷.

Ablação por eletroporação irreversível

Eletroporação irreversível consiste numa técnica de ablação não térmica que, através de pulsos de corrente elétrica de alta intensidade, induz a formação de poros na bicamada lipídica levando à apoptose celular²⁰.

Este é considerado um método seguro para a ablação local, que tem menos efeitos secundários e que não tem efeito de dissipação do calor²⁰.

É considerada a sua utilização para tumores não metastáticos de pequenas dimensões (<3 cm), irresecáveis, sem critérios para transplante e em que a ablação térmica está contra-indicada por se localizarem próximo a estruturas hilares e/ou vasculares^{1,20}.

Ablação por laser

A ablação por laser utiliza fibras-ópticas através das quais fornece grandes quantidades de energia aos tecidos, elevando a sua temperatura a valores superiores a 150 °C e, desta forma, causa necrose das células em causa²¹.

Esta é, dentro das técnicas de ablação térmica, uma das menos estudadas e usadas mas, segundo as investigações já efetuadas, parece ser uma técnica com bastante segurança e eficácia.

A maior vantagem desta abordagem é a capacidade de conseguir tratar tumores de localizações de mais difícil acesso pois as agulhas usadas para fazer aceder as fibras à massa tumoral são muito finas²¹. O facto de se poder usar entre 1 a 4 fibras permite a abordagem de lesões múltiplas ou lesões com diferentes dimensões, poupando ao máximo o parênquima envolvente²¹.

A correta inserção das fibras no nódulo tumoral exige uma técnica muito precisa, que é difícil e apenas realizada por cirurgiões experientes, o que pode constituir uma desvantagem²¹. O efeito de dissipação de calor constitui outra limitação desta abordagem²¹.

Crioablação

A crioablação do tumor é feita através da aplicação local de nitrogénio líquido a baixas temperaturas (-196°C), arrefecendo o tumor a pelo menos -35°C²².



O mecanismo de destruição tumoral relaciona-se com o facto de os cristais de gelo criados envolverem a membrana celular, causando a sua rutura e consequente a libertação do conteúdo intracelular (20). Este conteúdo libertado das células neoplásicas causa libertação de antigénios tumorais e regulação negativa das células T, que expandem a necrose celular a tecidos não afetados pela abordagem, permitindo um efeito anti-tumoral ectópico^{1,22}.

Relativamente à ARF, este método tem algumas vantagens como: menor dor associada ao procedimento, menor efeito de dissipação do calor e capacidade de visualização dos cristais de gelo durante a manobra para uma atuação mais precisa¹.

No que diz respeito às complicações, a mais grave é o crio-choque mas outras complicações graves como abscesso hepático, insuficiência hepática, hemorragia e fístula intestinal podem também acontecer²². Complicações como febre, dor local ou congelamento da pele no local do tratamento acontecem em 48,6% dos casos²².

Embolização tumoral

Ao contrário do parênquima normal, o aporte sanguíneo do CHC é feito na totalidade através da artéria hepática. O racional das abordagens seguintes é que ao bloquear o aporte de sangue, através de embolização arterial, o tumor entra em isquémia e há necrose do tecido tumoral.

A embolização do tumor pode fazer-se por: embolização transarterial, quimioembolização transarterial convencional ou com microesferas farmacológicas e ainda por radioembolização transarterial²³.

Embolização transarterial

A embolização transarterial através do uso de microesferas faz a oclusão de ramos da artéria hepática impedindo o fluxo sanguíneo até ao tumor.

Nesta técnica são usadas microesferas com calibre progressivamente maior até se conseguir a total embolização do tumor²³.

O efeito é puramente embólico e inversamente proporcional ao tamanho das microesferas usadas, em tumores hipervasculares²³.

Quimioembolização transarterial (convencional e com microesferas farmacológicas)

A quimioembolização transarterial consiste na injeção transarterial de agentes citotóxicos como doxorrubicina ou cisplatina com posterior embolização do vaso¹⁰. Este procedimento conjuga então a administração de quimioterapia emulsionada com lipiodol com a oclusão vascular com agentes embólicos (álcool, metais etc...), conseguindo assim fornecer altas doses de quimioterapia ao fígado, minimizando os efeitos sistémicos^{6,10}.

Esta técnica foi considerada o método ideal para pacientes com estadio intermédio na classificação BCLC (BCLC-B), ou seja, para tumores multinodulares, assintomáticos, sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática⁶.

Estima-se que 15 a 55% dos pacientes tem uma resposta parcial com esta abordagem, com atraso significativo da evolução tumoral e da invasão macrovascular e a mortalidade associada é inferior a 2%⁶.

As contra-indicações à sua realização compreendem a descompensação hepática, obstrução biliar, anastomoses bilio-entéricas, função renal diminuída e trombose da veia porta⁶.

A quimioembolização transarterial convencional foi modificada com o desenvolvimento de microesferas farmacológicas que conseguem fazer uma libertação lenta e prolongada no tempo (1 semana) do agente de quimioterapia. Esta técnica permite a embolização arterial simultaneamente à administração da quimioterapia, potencializando o efeito citotóxico local, minimizando o efeito sistémico.



A quimioembolização transarterial com microesferas farmacológicas não evidenciou melhores resultados em termos de sobrevivência, mas é um tratamento mais reprodutível, bem tolerado e com menos toxicidade hepática associada, relativamente à convencional^{6,8}.

Radioembolização transarterial

Apesar do hepatocarcinoma ser radiosensível, a radioterapia externa não é um método amplamente usado devido à toxicidade hepática que provoca²⁴. A radioembolização é uma forma de braquiterapia que, através da injeção intra-arterial microesferas que contém um radioisótopo emissor de radiação β (geralmente yttrium-90 (⁹⁰Y)), expõe as células tumorais a radiação que gera a morte celular^{23,24}.

Esta terapêutica é bem tolerada e produz um controlo da neoplasia em cerca de 80% dos casos²⁴. Vários estudos mostraram que é uma técnica segura e eficaz para CHC irresecáveis. A radioembolização pode, no entanto, causar um efeito adverso, 4 a 8 semanas após o tratamento, chamado síndrome de obstrução sinusoidal em que os pacientes apresentam icterícia, ascite e colestase moderadas⁸.

Não se observam diferenças significativas na eficácia relativamente à quimioembolização transarterial. A necessidade de planeamento pré-procedimento com angiografia faz com que os doentes sejam submetidos a maiores doses de radiação, o que constitui uma desvantagem.

A necessidade de cooperação da radiologia de intervenção com a medicina nuclear, bem como o facto da radioembolização ser uma técnica mais complexa a nível do planeamento e execução, fazem com que esta não esteja disponível em todos os hospitais e não seja uma abordagem muito utilizada.

Deve ser considerada no tratamento de pacientes em estadio intermédio com tumores volumosos ou bilobares que tenham fraca indicação para quimioembolização, pacientes em estadio avançado

com tumores únicos que invadam um segmento ou ramo lobar da veia porta e pacientes que estejam ligeiramente fora dos critérios para ressecção, ablação ou transplante mas que com o downstaging possam ainda beneficiar de uma intervenção radical²⁴.

Apesar desta abordagem não constar das recomendações dos critérios BCLC, poderia constituir uma alternativa à quimioembolização em pacientes no estadio B e em alguns e, estadio C com trombose da veia porta.

Vários pequenos estudos investigaram os resultados da combinação da radioembolização transarterial com sorafenib e obtiveram resultados favoráveis no tratamento de pacientes em estadio BCLC-A e BCLC-B²⁵. A sobrevivência global média foi entre os 12 e os 20 meses e houve um controlo da doença na totalidade dos pacientes em estudo²⁵. Esta associação é uma promissora abordagem que carece de investigação adicional.

Outras técnicas loco-regionais

Novas técnicas como a radioterapia conformacional 3D, a radioterapia estereotáxica corporal ou a radioterapia de bomba de prótons, permitem fornecer altas doses de radiação ao tumor sem lesar o tecido envolvente⁹.

Tem sido investigado o seu possível papel no tratamento de pacientes em que a terapêutica local falhou, lesões de pequeno volume, sem metástases e com boa função hepática. Para tumores localizados em áreas de difícil acesso podem também ser úteis. A sua utilização também está a ser estudada em pacientes com invasão da veia cava inferior ou trombose da veia porta⁹.

Classificação BCLC 2022 – novas recomendações

Recentemente a classificação BCLC sofreu algumas atualizações. Em seguida resumo as



principais diferenças face à versão de 2018 (e referida anteriormente nesta revisão)²⁶.

Devido à alta taxa de recorrência associada a este tumor, o potencial para TH deve ser avaliado em todos os tumores BCLC-0. Caso esta premissa seja verificada e o paciente reúna condições cirúrgicas, a primeira linha é a ressecção hepática, uma vez que a posterior verificação de características de alto risco de recorrência (como invasão microvascular, por exemplo) podem levar a que seja considerado o transplante. Caso não seja possível a cirurgia, a primeira linha é então a ablação, com sobrevida semelhante à RH.

Nos tumores classificados como BCLC-A a abordagem terapêutica manteve-se como na anterior versão, incluindo ablação, RH ou TH, consoante o número de nódulos e o grau de função hepática.

A maior diferença assenta no grupo de tumores classificados como BCLC-B, em que houve uma estratificação da estratégia a adotar. Subdivide-se a categoria em 3 subgrupos:

- O primeiro, que inclui nódulos bem definidos, em que a 1ª linha é o transplante, caso cumpram os critérios locais alargados para TH.
- O segundo, em que se incluem pacientes sem critério para TH mas com fluxo portal preservado e carga tumoral bem definida, e nestes a estratégia passa por TACE.
- O terceiro, do qual fazem parte tumores difusos, infiltrativos e com extenso envolvimento hepático bilobar, cuja estratégia a oferecer passa pela terapêutica sistémica.

Os tumores BCLC-C continuam a ter como abordagem a terapêutica sistémica, mas nestes a diferença assenta nos fármacos atualmente indicados como 1ª e 2ª linha.

O último estadio, BCLC-D, enquadra todos os tumores em estadio terminal, e nestes a abordagem é paliativa.

É introduzido o conceito de migração de estratégia, ou seja, se houver progressão tumoral ou

até um efeito adverso com a estratégia aplicada para aquele estadio, pode ser necessário implementar um tratamento que seria dirigido para um estadio de classificação BCLC superior.

Da mesma forma o conceito de downstaging tumoral também é valorizado, nomeadamente pacientes do grupo BCLC-B que recebam tratamento com TACE e tenham regressão tumoral podem atingir condições para serem incluídos para TH. Em resumo, esta nova atualização das guidelines implementou alguns conceitos já antes aplicados na prática clínica mas que agora ganham espacial ênfase. Realça a importância de uma decisão terapêutica cada vez mais individualizada, consoante as características do tumor, a sua evolução e o estado geral do doente.

CONCLUSÃO

O carcinoma hepatocelular é uma patologia cujas taxas de incidência e mortalidade são bastante significativas.

O seu diagnóstico continua a ser um dos principais problemas por ser, na sua maioria, tardio impedindo que seja tratado em fases iniciais da sua evolução. Este facto deve-se maioritariamente a tratar-se de uma neoplasia silenciosa ou minimamente sintomática.

Neste sentido, é de extrema importância fazer um maior controlo dos principais fatores de risco que levam a descompensação hepática e cirrose para evitar a evolução para esta patologia, ou mesmo tornar mais favorável o seu prognóstico quando presente.

A abordagem dos pacientes que sofrem desta neoplasia tem sofrido alterações ao longo dos anos e continua em atualização constante. Essencialmente temos três formas de subdividir a terapêutica atualmente aplicável: os que beneficiam de uma terapêutica cirúrgica, os adequados a uma abordagem loco-regional e aqueles em que a terapêutica sistémica é a escolha.



Em termos cirúrgicos, as técnicas de ressecção tem tido uma enorme evolução, permitindo cada vez mais, utilizar técnicas menos invasivas e mais eficazes, nomeadamente através do recurso à marcação da área a ressecar e dos vasos em causa. Idealmente os carcinomas deveriam ser diagnosticados numa fase em que sejam ressecáveis, pois esta abordagem tem altas taxas de sucesso.

O transplante de órgão continua a ter um papel crucial, por ser a única forma de garantir a cura por evitar a recorrência da doença por micrometástases ocultas, embora sejam necessários cumprir critérios para a possibilidade de efetuar esta terapêutica o que muitas vezes não acontece. A principal limitação é a falta de órgãos tendo como consequência a permanência dos doentes em listas de espera com possível agravamento e evolução da neoplasia.

A abordagem loco-regional foi a que mais modificou o panorama do tratamento do CHC

nos últimos tempos. Existe uma multiplicidade de técnicas de ablação e embolização que tem indicações várias no CHC, quer em termos de tratamento, quer principalmente para downstaging tumoral permitindo a aplicação de terapêuticas seriadas com vista à melhor erradicação deste carcinoma.

Estuda-se atualmente a possibilidade de combinação de várias modalidades terapêuticas que podem, caso se encontrem resultados favoráveis, alterar completamente as indicações de procedimento até agora praticadas, podendo inclusivamente servir como terapêuticas adjuvantes e neo-adjuvantes de uma ressecção ou ablação.

Adicionalmente, o aumento do conhecimento desta doença e das ofertas terapêuticas vai certamente conduzir a um tratamento cada vez mais adequado e direcionado ao doente em causa, traduzindo a esperança de um significativo aumento das taxas de cura e do prognóstico associado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dhir M, Melin AA, Douaiher J, Lin C, Zhen WK, Hussain SM, et al. A review and update of treatment options and controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2016;263(6):1112–25.
2. Knox JJ, Cleary SP, Dawson LA. Localized and systemic approaches to treating hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun;33(16):1835–44.
3. Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int*. 2019 Mar;13(2):125–37.
4. Brito AF, Abrantes AM, Tralhão JG, Botelho MF. Targeting hepatocellular carcinoma: What did we discover so far? *Oncol Rev*. 2016;10(2):47–53.
5. Cauchy F, Fuks D, Belghiti J. HCC: current surgical treatment concepts. *Langenbeck's Arch Surg*. 2012 Jun;397(5):681–95.
6. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol [Internet]*. 2012;56(4):908–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
7. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):514–24.
8. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology [Internet]*. 2016;150(4):835–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.041>
9. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11):511.e1-511.e22.
10. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol [Internet]*. 2016;25(2):74–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2016.03.002>
11. Takayama T. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Apr;41(4):447–54.
12. Akoop ME, Pomfret EA. Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015 May;19(2):381–99.
13. Padhya KT, Marrero JA, Singal AG. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 May;29(3):285–92.



14. Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, et al. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma—A multidisciplinary approach. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1–24.
15. De Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56(SUPPL. 1):75–87.
16. Proneth A, Zeman F, Schlitt HJ, Schnitzbauer AA. Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and metaanalysis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):3096–107.
17. Chong CCN, Lee KF, Cheung SYS, Chu CCM, Fong AKW, Wong J, et al. Prospective double-blinded randomized controlled trial of Microwave versus RadioFrequency Ablation for hepatocellular carcinoma (McRFA trial). *HPB (Oxford)*. 2020 Aug;22(8):1121–7.
18. Azab M, Zaki S, El-Shetey AG, Abdel-Moty MF, Alnoomani NMG, Gomaa AA, et al. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection in patients with hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol [Internet]*. 2011 Sep;12(3):113–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687197911000785>
19. Huang J, Hernandez-Alejandro R, Croome KP, Yan L, Wu H, Chen Z, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma in Childs A cirrhotics—a retrospective study of 1,061 cases. *J Gastrointest Surg*. 2011 Feb;15(2):311–20.
20. Kang TW, Lim HK, Cha DI. Percutaneous ablation for perivascular hepatocellular carcinoma: Refining the current status based on emerging evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2018;24(47):5331–7.
21. Sartori S, Tombesi P, Di Vece F. Radiofrequency, microwave, and laser ablation of liver tumors: time to move toward a tailored ablation technique? *Hepatoma Res*. 2015;1(2):52.
22. Hu KQ. Advances in clinical application of cryoablation therapy for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumor. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(10):830–6.
23. Delhaye C, Hendlitz A, Vouche M. Update on transarterial approaches to locoregional treatment in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(4):339–45.
24. Sangro B, Iñarriraegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol [Internet]*. 2012;56(2):464–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.07.012>
25. Chauhan N, Bukovcan J, Boucher E, Cosgrove D, Edeline J, Hamilton B, et al. Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2018 Aug;7(8):e11234.
26. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol [Internet]*. 2022;76(3):681–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>

Correspondência:

ANA LUÍSA VAZ

e-mail: analuisavaz@hotmail.com

Data de recepção do artigo:

11/07/2021

Data de aceitação do artigo:

04/11/2022

