



# Perfil epidemiológico e clínico dos pacientes diagnosticados com hepatocarcinoma com indicação de transplante e fatores de risco associados à sobrevida

**Pesquisador responsável:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Ilka de Fátima Santana Boin

**Aluna:** Maria Fernanda Chaim Correia – RA 173829

**Finalidade:** Pesquisa científica

**Local da Pesquisa:** Departamento de Gastrocirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Gastrocentro – UNICAMP

## RESUMO

Desde a década de 80, o transplante hepático (TXH) é apresentado como uma opção terapêutica para o paciente portador de doença hepática aguda ou crônica em fase terminal. (BUNCHORNTAVAKUL C.,2014)) Dentre as indicações de transplante, destaca-se o tumor primário, carcinoma hepatocelular (CHC), que representa aproximadamente 5% de todos os casos de câncer no mundo. (GOMES, 2013).

O CHC frequentemente é diagnosticado em estágios mais avançados. Apesar de ser um câncer extremamente agressivo, apresenta características assintomáticas até perdas significativas de funcionalidade e da estrutura hepática. (PESTANA; 2013) Essa característica configura uma abordagem terapêutica tardia e, conseqüentemente, de pior prognóstico.

Os tratamentos curativos para o CHC mais eficazes são a ressecção hepática (RH) e o THX. A menor reserva funcional corresponde a um indicador de pior prognóstico que restringe a indicação de RH para apenas 15% dos pacientes acometidos. Portanto os pacientes com hepatopatia crônica em estágio avançado recorrem ao transplante hepático, um procedimento complexo que também tem indicações criteriosas baseadas em dados psicossociais, laboratoriais, clínicos e de imagem. (CHEDID, 2017; BRUIX J., 2016)

Diante de um contexto com milhares de pessoas acometidas e centenas nas filas de transplante aguardando por um órgão, torna-se essencial conhecer o perfil epidemiológico e clínico desses pacientes em cada um dos serviços especializados que oferecem esse tratamento. Este estudo reuniu dados sobre os casos diagnosticados com CHC no HC da Unicamp entre os anos de 2011 e 2017 com seguimento até 2019 com o objetivo de verificarmos os principais fatores de risco associados com o acometimento e o prognóstico dos pacientes acompanhados.



## INTRODUÇÃO

O transplante é indicado para o paciente em fase terminal de uma patologia hepática, seja ela aguda ou crônica. As indicações previstas pela portaria nº 1.160, de 29 de maio de 2006 estão listadas na tabela 1. No entanto, o processo de inscrição para lista de transplante hepático acontece por meio de uma avaliação multidisciplinar global. Desde exames laboratoriais, passando por exames de imagem, história de vida até a avaliação psicossocial, todas as informações são relevantes para a indicação ou contra-indicação de um transplante. (AHMED A., 2007)

Dentre estas afecções, gostaríamos de destacar o grupo dos tumores primários. O CHC frequentemente é diagnosticado em estágios mais avançados. Apesar de ser um câncer extremamente agressivo, apresenta a característica de ser assintomático até a perda significativa de funcionalidade e estrutura hepática. Trata-se de um carcinoma originado nas células do fígado correspondente a aproximadamente 5% de todos os casos de câncer do mundo, o que consiste no sétimo câncer mais comum em mulheres e o quinto em homens. (GOMES M.A. et al, 2013)

O principal fator de risco para o desenvolvimento de CHC é a agressão crônica às células hepáticas. Na tentativa de reparar as lesões, o parênquima hepático realiza multiplicações celulares excessivas, o que aumenta a probabilidade da ocorrência de um erro no material genético da célula. Portanto, o acometimento do carcinoma está frequentemente associado a cirrose que cursa com alterações da estrutura do parênquima hepático. A cirrose pode ser causada tanto por infecções pelos vírus das hepatites B e C, como por álcool e NAFLD. (LLOVET J.M. et al, 2004)

As opções de tratamento mais eficazes para o carcinoma hepatocelular (CHC) são a ressecção hepática (RH) e o transplante de fígado. Os tratamentos cirúrgicos são aceitos como padrão de tratamento para tumores precoces, pois fornecem taxas de sobrevivência consistentemente melhores do que suas contrapartes não tratadas. No entanto, a RH está relacionada com uma alta taxa de recorrência insatisfatória, devido ao fato de que geralmente elimina o tumor, mas não a doença hepática subjacente (BRUIX J., 2016)

As indicações para ressecção cirúrgica ou para TXH levam em conta fatores como o tamanho do tumor, o número de tumores e o grau de hepatopatia. Por outro lado, o TXH continua sendo uma excelente abordagem terapêutica para o CHC em candidatos bem selecionados. Os critérios mais amplamente utilizados para a seleção de pacientes são os critérios de Milão (CM) e de Barcelona (CB) (EBARA M. et al, 1998).

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de corte transversal, incluindo todos os pacientes com diagnóstico de CHC, inseridos ou não na lista de transplante, maiores de 18 anos, atendidos no ambulatório de Transplante de Fígado no período entre 2011 e 2017 no Gastrocentro – UNICAMP.

Os dados foram coletados utilizando os prontuários físicos e informações disponíveis nos sistemas de laboratório, imagem e registros do Hospital das Clínicas da UNICAMP. As informações coletadas são referentes a quatro cortes de tempo, o primeiro contato / diagnóstico; pós-tratamento clínico; pré-transplante; além do desfecho observado até o limite de 31 de dezembro de 2019. Estas são relativas aos seguintes aspectos: Demográficos; Clínicos; Terapêuticos e Desfechos.

A análise descritiva foi realizada pelo cálculo de estimadores de tendência central e de dispersão, de acordo com a normalidade da distribuição de amostras. Para tanto, será admitido nível de significância para valor  $P < 0,05$ , análise multivariada para fatores de risco ( $X^2$ ). A cerca da análise de sobrevivência, esta foi realizada utilizando os estimadores Kaplan-Meier e COX. Os estudos estatísticos foram executados no sistema SPSS.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Até o ano de 2019 foram atualizados os desfechos dos 241 pacientes atendidos no período de recorte do estudo (2011-17). Destes 180 foram inseridos na lista de transplantes, dos quais 104 foram transplantados.

A primeira análise reflete a discrepante taxa de sobrevida nos pacientes submetidos ao transplante em comparação aos que tiveram tratamento conservadores ( $p=0,0005$ ). Entendeu-se que o perfil clínico de ambos os grupos pré transplante poderia corroborar para a diferença significativa e portanto comparou-se considerando idade média, classificação de Child-Pugh, valor de alfa feto proteína, soma do diâmetro dos três maiores tumores. Dentre os critérios estudados, o diâmetro do tumor apresentou diferença estatística, um viés de seleção conhecido, uma vez que essa variável implica nas indicações do procedimento com os Critérios de Milão. No entanto, os outros indicadores do estado clínico dos pacientes não demonstraram diferença, evidenciando que o grande impacto na sobrevida é decorrente da intervenção. Comparou-se, então, apenas os pacientes já em lista, ou seja, todos preenchiam o critério de milhão para tamanho e número de nódulos e apresentavam condições favoráveis ao procedimento, reduzindo possíveis vieses de seleção entre os grupos.

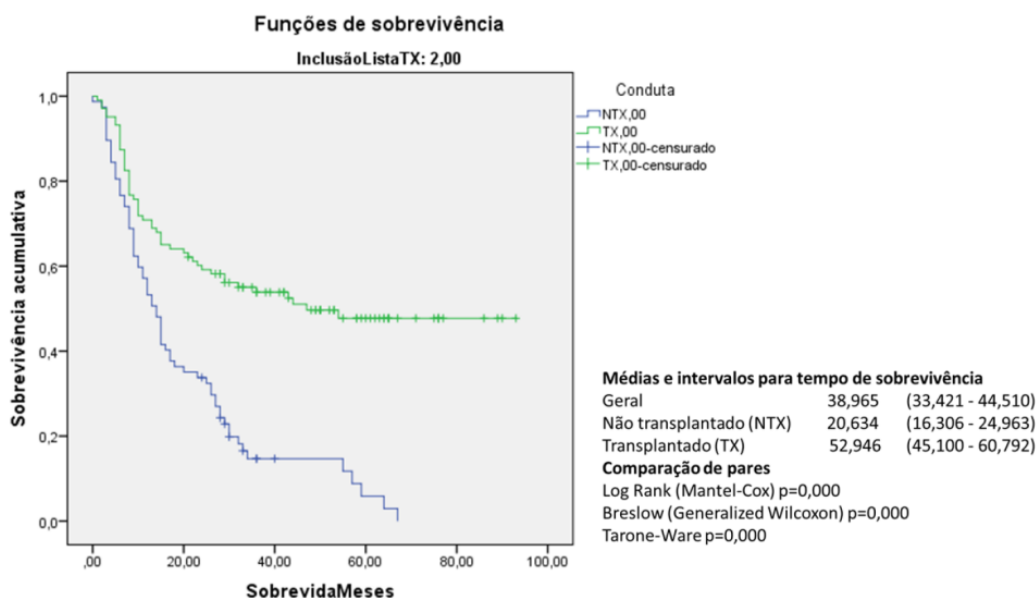
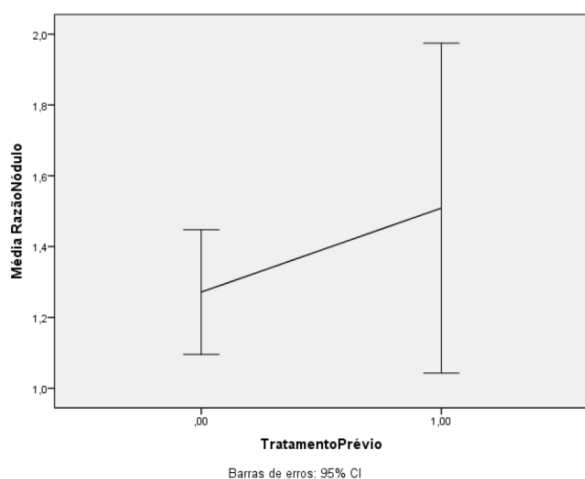
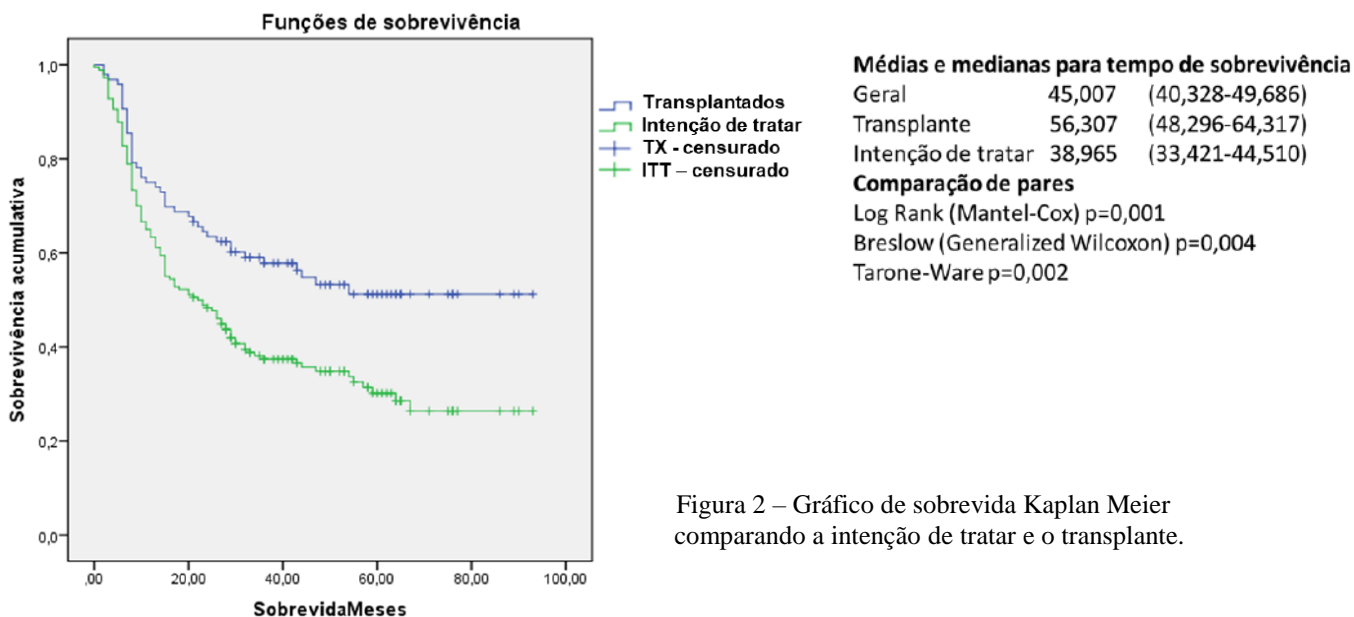


Figura 1- Gráfico de sobrevida Kaplan Meier dos pacientes em lista de acordo com a realização do transplante.

No entanto, o problema enfrentado deve-se principalmente a escassez de órgãos. Pacientes inscritos no sistema de transplante muitas vezes entram em óbito durante a espera em lista. A média de espera em nosso serviço foi de 7.14 meses (6,4-8,2). Além disso, a indicação do procedimento não garante ao paciente a permanência em lista, eles são constantemente avaliados e podem ser retirados da lista se deixarem de preencher os critérios. O óbito em lista e o drop-out de pacientes podem ser interpretados como uma falha do tratamento proposto. Uma das formas de se estudar o impacto dessas falhas é chamado intenção de tratar apresentado na Figura 2. Neste verifica-se o efeito de um tratamento baseado na evolução de todos os pacientes indicados a ele. O gráfico nos permite evidenciar a queda de sobrevida do grupo quando considerados todos os indivíduos listados, mostrando o impacto dessas duas formas de perda levantadas.



Além do transplante, outras ferramentas estão disponíveis para o tratamento, no entanto, estas não são tão efetivas quanto o transplante. O emprego dessas alternativas muitas vezes é feito para melhorar as condições pré operatórias e evitar que o paciente seja excluído de lista (drop-out) ou até mesmo viabilizar a listagem (down-staging), mas também podem ser realizadas como terapêuticas paliativas. Durante o acompanhamento desses pacientes no serviço alguns realizaram tratamentos, entre eles a ablação, a ressecção, inibidor da quinase e quimioembolização (TACE). Dos 241 pacientes inseridos no estudo, 126 realizaram pelo menos um dos tratamentos. Comparou-se então as avaliações tomográficas pré pós procedimento e não se observou benefício estatístico em relação as dimensões do tumor.

Durante o seguimento dos pacientes no serviço, foram realizadas tomografias no momento do diagnóstico, no acompanhamento e pré-transplante. A maioria dos pacientes possuem pelo menos duas tomografias durante o período. Então puderam ser comparadas em relação ao tamanho do maior nódulo e ao número de nódulos descritos. Estes dados também foram confrontados com o estudo anatomopatológico realizado com a peça cirurgias retirada no transplante afim de se validar a acurácia da imagem (Figura 4). A Figura 4A nos mostra que o tamanho dos tumores estudados tomograficamente, tomando como referência o maior deles, tende a ser subestimado, mas não apresenta diferença significativa. Mas o interessante dessa análise se encontra na figura B, na qual, evidencia-se que a tomografia subestima significativamente o número de tumores do paciente. No entanto, não se pode excluir. Pode-se também interpretar que ambas as tendências podem ser interpretadas como uma progressão, uma vez que as avaliações tomográficas nem sempre foram realizadas imediatamente pré transplante.

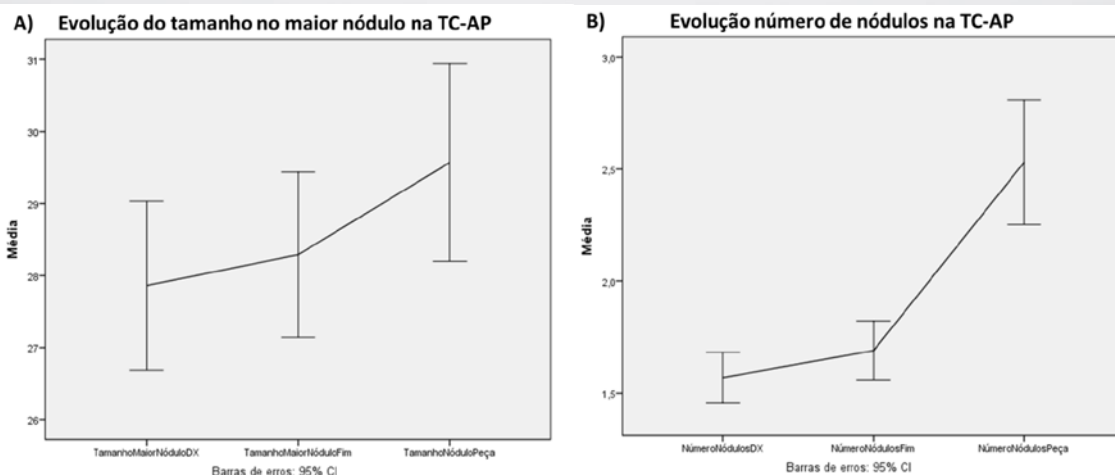


Figura 4 – Gráfico de linhas observando evolução tomográfica do tumor. A) Avaliação do tamanho do maior nódulo na tomografia ao diagnóstico e pré transplante e no anatomo patológico. B) Avaliação do número de nódulo na tomografia no diagnóstico e pré-transplante e no anatomo patológico.

## CONCLUSÃO

Dessa forma, considerando o transplante, estamos diante de uma doença que apresenta um tratamento efetivo. No entanto, este apresenta limitações, uma vez que se trata de um procedimento de alto custo, com indicações precisas e com diversas implicações sociais, principalmente dentro de um cenário de escassez de órgãos que faz com que a espera se prolongue e que óbitos em lista ocorram. Fica evidente, então, a necessidade de continuar o desenvolvimento de pesquisas na área e investimento tanto com foco no tratamento da própria enfermidade e de outras alternativas efetivas como também na divulgação da doação de órgão no país. Ambas as medidas podem ser capazes de produzir impacto nas discrepantes taxas de sobrevida observada entre esses pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED A, KEEFFE EB. Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin Liver Dis.*2007;11(2):227-47. Review.

RUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.*2016;150:835-53.

BUNCHORNTAVAKUL C, REDDY KR. Management of Hepatitis C Before and After Liver Transplantation in the era of Rapidly Evolving Therapeutic Advances. *J Clin Transl Hepatol.*2014;2:124–133.

CARRILHO FJ, KIKUCHI L, BRANCO F, GONCALVES CS, MATTOS AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics.*2010;65(12):1285-1290.

Donation & Transplantation – About Transplantation: TransplantProcess. USA. Organ Procurement and TransplantationNetwork. Health Resources and Services Administration.<http://optn.transplant.hrsa.gov/about/transplantation/transplantProcess.asp>

EBARA M, HATANO R, FUKUDA H, YOSHIKAWA M, SUGIURA N, SAISHO H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology*1998;45: Suppl 3:1214-20

GOMES MA, PRIOLLI DG, TRALHÃO JG, BOTELHO MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(5):514-524.

LLOVET JM, FUSTER J, BRUIX J. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant.* 2004;10(S2):S115-S120.

Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n° 602, de 26 de junho de 2012. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no adulto. 2012:1-19.

RAIA S, NERY JR, MIES S. Liver transplantation from living donors. *Lancet* 1989; 2: 497.

VARALDO C. Estigma na hepatite C. [http://hepato.com/p\\_psi/025\\_psi\\_port](http://hepato.com/p_psi/025_psi_port). 2006.

WELCH CS. [Liver graft]. *Maroc Medical.*1955;34(359):514-5. French.