



AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA E RECIDIVA TUMORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A RESSECÇÃO HEPÁTICA POR CARCINOMA HEPATOCELULAR

Profa. Dra. Elaine Cristina de Ataíde

Orientadora

Paula Fernanda Franco

Orientanda

Introdução

Carcinoma Hepatocelular (CHC) é a neoplasia que mais acomete o fígado, responsável por mais de 500 mil mortes por ano no mundo e 8 mil só no Brasil, segundo Instituto Nacional do Câncer¹. Está intimamente relacionado com a presença cirrose hepática, prevalecendo os casos por infecção pelo vírus da Hepatite B e C. A indicação de ressecção cirúrgica em casos de CHC é motivo de preocupação pois o risco de descompensação no pós-operatório torna-se maior em vista da grande prevalência de hepatopatia subjacente.

O CHC é três vezes mais predominante no sexo masculino, na idade de 60 a 70 anos, sendo o quarto câncer mais comum no mundo. No Brasil, a incidência é de 2,07 a cada 100.000 habitantes segundo dados fornecidos na plataforma do Sistema Único de Saúde (SUS)².

O estadiamento da Barcelona Clinic Liver Cancer é utilizado para orientar o manejo clínico e tratamento do CHC. São 5 estágios que consideram o tamanho da lesão, a classificação Child-Pugh, o número de nódulos hepáticos e a presença de invasões de tecidos extra-hepáticos³.

Na literatura são encontrados alguns fatores que vêm sendo atrelados ao maior risco de recidiva, tais como: tamanho da maior lesão, número de lesões, grau histológico e presença de invasão microvascular, que foram analisados nesse trabalho. A invasão microvascular é tida como o maior fator prognóstico para recidiva de CHC⁴⁻⁵, infelizmente esse achado só pode ser concluído após avaliação da peça cirúrgica, e aparece associada a outras variáveis como tamanho do nódulo e grau de diferenciação tumoral⁴⁻⁵. O tamanho dos tumores, o número de nódulos, e grau de diferenciação das lesões tem sua importância no risco de recidiva atrelado à invasão vascular, ou seja, quanto maiores às lesões, maior o número ou menor grau de diferenciação há maior risco de invasão vascular e, portanto, de recidiva^{6,7}.

A intervenção cirúrgica é caracterizada como o padrão ouro em todos os consensos, promovendo aumento significativo na sobrevida. Além disso, há um perfil considerável e crescente de pacientes, graças a melhorias no rastreamento e a novas modalidades de métodos de imagem, que apresentam segurança para a ressecção tendo em vista a localização periférica da lesão associada com reserva hepática próxima a normalidade.

Objetivos

Objetivo geral: descrever a população de pacientes submetidos e ressecção hepática por carcinoma hepatocelular

Objetivo específico: avaliar a sobrevida e recidiva tumoral em pacientes submetidos a ressecção hepática devido a um carcinoma hepatocelular, bem como investigar fatores relacionados ao aparecimento da recidiva neoplásica como tamanho da maior lesão, número de lesões, presença de invasão microvascular.

Material e métodos

O presente trabalho foi realizado, de modo retrospectivo, com base em banco de dados do Serviço de Arquivos Médicos (SAM) do Hospital de Clínicas da Unicamp, entre janeiro de 1996 a junho de 2018, buscando avaliar sobrevida e o eventual aparecimento de recidiva de 119 pacientes com CHC, submetidos a ressecção cirúrgica, relacionando a recorrência tumoral com fatores preditores como tamanho da lesão, número de nódulos e a presença de invasão vascular.

Os pacientes foram ou são acompanhados no Ambulatório de Cirurgia de Moléstias do Aparelho Digestivo -Unicamp até a ocorrência do óbito ou por solicitação de transferência para outro centro. A coleta de dados foi realizada pré e pós a intervenção cirúrgica. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp seguindo-se protocolos por eles definidos.

A análise estatística foi realizada pelos membros da Comissão de Estatística da FCM-Unicamp.

Resultados e discussão

Dos 119 pacientes estudados, 92 eram do sexo masculino (78,5%), 28 mulheres (21,5%), e a idade média foi de 54,5 anos (23 – 86 anos). Quanto a presença de hepatopatia crônica associada ao CHC, ela não ocorreu apenas em 11 casos. A principal causa de hepatopatia foi a secundária a hepatite pelo vírus C (73%), seguida por etilismo crônico em 21% dos casos. Observa-se também que algumas hepatopatias aparecem associadas entre si, hepatite por vírus c e álcool sendo a principal associação, assim como observamos o aumento, nos últimos 5 anos, da incidência de esteato-hepatite não alcoólica como causa de hepatopatia (últimos 5 anos aumento de 20%).

Quanto as provas da função hepática, a média do MELD foi de 9 (6 a 12), sendo CHILD-PUGH A 79% dos casos e CHILD-PUGH B 21%; CHILD-PUGH C nenhum paciente; BCLC A 74%; BCLC B 17%; e BCLC C 7%. A descompensação da hepatopatia foi maior em pacientes com BCLC C em relação e BCLC B e A ($p < 0,001$); porém não houve diferença estatística entre BCLC A e B, fato interpretado pela perda de dados observados em pacientes BCLC A e B operados no início da atual casuística.

A média do tamanho dos nódulos foi de 5,7 cm, mas se levarmos em consideração a média incluindo os casos de pacientes portadores de hepatocarcinoma fibrolamelar, esse número seria 20,7cm.

Em relação ao tamanho dos nódulos, Marelli et al.⁸ demonstraram em estudo de 100 pacientes submetidos a intervenção por CHC que na avaliação de multi-variáveis apenas o diâmetro do maior tumor era fator preditivo de recorrência, sendo o valor de corte de 35mm. A sobrevida global de pacientes com nódulos inferiores a 35 mm mostrou-se superior à de pacientes com nódulos maiores.

Zimmerman et al.⁹ encontraram o diâmetro de 35mm dos nódulos de CHC como sendo fator preditivo para invasão vascular. Shetty et al.¹⁰ evidenciaram que nódulos acima de 30mm apresentaram associação significativa com o aparecimento da recidiva.

A correlação estatística com o tamanho tumoral, invasão vascular e recidiva encontrada são similares com o estudo de Fang et al, que encontrou correlação entre tamanho e aumento da incidência de recidiva e menor sobrevida geral¹¹.

Observamos que 3 pacientes da amostra apresentaram diagnóstico de CHC Fibrolamelar, que se trata de variante do CHC convencional, que ocorre em adolescentes e adultos jovens (14 - 33 anos), sem doença hepática crônica ou cirrose. Estudos demonstraram sobrevida em pacientes com CHC fibrolamelar é de 26-76% em 5 anos, e tamanho tumoral médio de 12 cm inferior a nossa media que foi de 20 cm¹²⁻¹³.

No presente estudo, a presença de invasão vascular de grandes vasos foi observada em 7% dos casos já o achado de microinvasão vascular ao anatomo-patológico foi encontrada em 61%, estando acima do apresentado na literatura, cuja incidência foi de 51,3%. De fato, segundo dados de Pawlik et. Al que analisou 1.073 pacientes, as taxas de invasão microvascular aumentam proporcionalmente ao tamanho do tumor (25%, 40%, 55% e 63% em pacientes com CHC <3, 3-5, 5-6,5 e > 6,5 cm, respectivamente), por esse motivo consideramos que a presença de invasão micro vascular em nossa casuística foi maior, pois a média do tamanho tumoral foi de 5,7 cm, superior a descrita na literatura¹⁴.

A sobrevida global desses pacientes em 1 ano, 3 anos e 5 anos foi de 67%, 41% e 27% respectivamente. Os números encontrados diferem de estudo recente que obteve taxa de sobrevida geral de 56%, provavelmente devido ao tamanho dos tumores em sua maioria inferiores a 5 cm, sendo em nosso estudo o tamanho médio tumoral de 5,7cm¹¹.

A presença de recidiva tumoral ocorreu em 80 pacientes (68%), em uma média de tempo de 13 meses após a ressecção cirúrgica. A presença de recidiva tumoral apresentou correlação estatística com o tamanho tumoral e invasão vascular (p<0,0001).

De 80 pacientes com recidiva, 19 foram incluídos em lista de transplante de fígado e submetidos ao mesmo. Nessa população a sobrevida em 1 ano, 3 anos e 5 anos foi de 77%, 52% e 41% respectivamente. Os 61 pacientes que tiveram recidiva e não tiveram performance para novo tratamento cirúrgico, a sobrevida após o diagnóstico da recidiva foi em 1 ano 31%, em 2 anos 12%, em 3 anos 2% e em 5

anos nenhuma sobrevida. Houve após a recidiva diferença estatística entre a realização do transplante e o tratamento oncológico ou a palição ($p < 0,001$).

Ainda há divergência a respeito da ressecção de BCLC estágios B e C, entretanto, devido à escassez de órgãos para transplantação e por pacientes desses grupos não se encaixarem nos Critérios de Milão, acabam não sendo designados para transplante. Em nossa população observamos pacientes com BCLC A em 74% dos casos; BCLC B 17% dos casos e BCLC C 7% dos casos. A descompensação da hepatopatia foi maior em pacientes com BCLC C em relação a BCLC B e A ($p < 0,001$); porém não houve diferença estatística entre BCLC A e B, fato interpretado pela perda de dados observados em pacientes BCLC A e B operados no início da atual casuística, tais dados são semelhantes a estudos de pacientes do ocidente onde o transplante inter-vivos não tem tanta difusão¹⁵.

O intuito desse estudo foi demonstrar resultados que poderão nortear a prever o prognóstico de determinado paciente auxiliando-nos na adequação das indicações cirúrgicas, pois eles podem apresentar influência no aparecimento da recidiva, principalmente em pacientes com comportamento tumoral mais agressivo; bem como apresentar maneiras de otimizar os cuidados do pós operatório que, na maioria das vezes, são demasiadamente complexos.

REFERÊNCIAS

¹Brasileiro Fº G., Pereira FEL e Andrade V.P. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In Brasileiro Fº G., Bogliolo Patologia, Guanabara Koogan 9ª ed. 2016, p.175-236.

²JORGE, Stéfano Golçalves. Câncer do fígado – Aspectos Gerais. Disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/neoplasia_hepatica.htm>. Acesso em: 23/out. 2018.

³INCA. Câncer de Fígado. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=330>. Acesso em: 23/out. 2018.

⁴Salizzoni M, Romagnoli R, Lupo F, et al. Microscopic vascular invasion detected by anti-CD34 immunohistochemistry as a predictor of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantation* 2003; 76:844–848.

⁵Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33:1080–1086

⁴Tsai TJ, Chau GY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2000; 127:603–8

⁵Eснаоla NF, Lauwers GY, Mirza NQ, Nagorney, et al. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2002 Mar Apr;6(2):224-32

⁶Tsai TJ, Chau GY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2000; 127:603–8

⁷Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza NQ, Nagorney, et al. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2002 Mar Apr;6(2):224-32

⁸Marelli L, Grasso A, Pleguezuelo M, Martines H, et al. Tumour size and differentiation in predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: external validation of a new prognostic score. *Ann Surg Oncol*. 2008 Dec;15(12):3503-11

⁹Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008 Feb;143(2):182-8

¹⁰Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl*. 2004 Jul;10(7):911-8

¹¹FANG et al. Long-term outcomes after hepatectomy of huge hepatocellular carcinoma: a single-center experience in China. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1499387219301791?via%3Dihub>>. Acesso em: 20/set 2020.

¹²Kassahun, W.T. Contemporary management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: diagnosis, treatment, outcome, prognostic factors, and recent developments. *World J Surg Onc* 14, 151 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0903-8>

¹³Chaudhari VA, Khobragade K, Bhandare M, Shrikhande SV. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2018 Oct;7(5):51. doi: 10.21037/cco.2018.08.08. PMID: 30395718

¹⁴Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN *et al*. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2005; 11: 1086– 1092.

¹⁵Galle, Peter R., et al. “EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma”. *Journal of Hepatology*, vol. 69, no 1, julho de 2018, p. 182–236. www.journal-of-hepatology.eu, doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.