

# Carcinoma hepatocelular - Ressecção cirúrgica

PAULO HERMAN<sup>1</sup>

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a quinta neoplasia mais comum em todo o mundo, sendo a terceira maior causa de mortalidade relacionada ao câncer. A incidência de CHC vem apresentando um constante aumento com quase a duplicação de incidência no mundo ocidental nas últimas duas décadas<sup>1</sup>. O CHC se desenvolve em 90% dos casos em pacientes com doenças hepáticas crônicas, muitas vezes em um estágio de cirrose. Os principais fatores etiológicos são as infecções crônicas pelas hepatites B e C, a ingestão crônica de álcool e, recentemente, vem ganhando espaço a esteato-hepatite não-alcoólica ligada à síndrome metabólica.

Os programas de rastreamento do CHC com o emprego da ultrassonografia são atualmente amplamente empregados em pacientes considerados de risco (cirróticos ou com hepatopatia crônica), resultando em aumento da detecção de tumores numa fase precoce em que o tratamento pode ser curativo. O tratamento do carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose é um grande desafio.

O transplante de fígado (TF) é teoricamente a melhor opção para o tratamento do CHC pois pode propiciar a cura tanto do tumor quanto da doença hepática subjacente (cirrose); no entanto, este procedimento é restrito para um pequeno número de casos pela limitada disponibilidade de enxertos. Em um contexto de escassez de órgãos e as altas taxas de recidiva tumoral que ocorreram no passado quando não havia grande seleção de receptores, critérios restritivos foram adotados para alocação de órgãos para pacientes com CHC.

As indicações são limitadas em muitos centros pelos critérios de Milão (1 nódulo de até 5 cm ou 3 nódulos de até 3 cm cada), nos quais a taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos pode atingir 70%<sup>2</sup>. No entanto, a escassez de órgãos é tal que o tempo de espera tem aumentado significativamente a um ponto onde a progressão do tumor leva à perda da indicação na lista de espera (*drop out*). Esta última situação leva à redução da eficiência do TF para o CHC quando se analisa a intenção de tratar (ou seja, a análise a partir da data em que o paciente foi listado e não a partir da data do TF)<sup>3,4</sup>.

A ressecção hepática (RH) foi o tratamento de escolha por muitos anos mas era limitada pelas altas taxas de morbimortalidade e de recidiva hepática devido à doença

hepática subjacente<sup>5</sup>. No entanto, as limitações do TF, e especialmente a melhora dos resultados nos últimos anos, levaram a um novo interesse na RH para o tratamento do CHC<sup>6,7,8,9</sup>. Atualmente, a ressecção do CHC pode ser realizada em centros especializados, com mortalidade inferior a 5% e índices globais de sobrevida em 5 anos comparáveis aos do transplante para tumores iniciais<sup>8,10</sup>.

A ressecção hepática para o tratamento do CHC tem como vantagem ser rapidamente aplicável pois, ao contrário do transplante, não há lista de espera. Além disto, não há restrições em relação ao tamanho do nódulo a ser ressecado<sup>11</sup>.

A ressecção hepática é o tratamento de escolha nos pacientes com CHC em fígados sem cirrose (cerca de 10% dos casos), independentemente do tamanho do nódulo. Nos pacientes com cirrose hepática, apesar das controvérsias, está indicada apenas nos casos com função hepática preservada (Child A) com nódulo único e na ausência de hipertensão portal relevante (gradiente venoso hepático < 10 mmHg; ausência de varizes de esôfago; número de plaquetas > 100.000/mm<sup>3</sup>)<sup>11</sup>. Pacientes portadores de mais de um nódulo podem ser submetidos à ressecção, no entanto, apresentam inquestionavelmente um pior prognóstico.

Existe controvérsia na literatura sobre as margens ideais de ressecção cirúrgica, com trabalhos demonstrando que ressecções regradas segmentares/setoriais de todo o segmento ou setor onde o tumor está localizado, incluindo-se o seu pedículo portal, apresentam resultados superiores às nodulectomias (com margens livres) e trabalhos que não demonstram esta superioridade<sup>12,13</sup>.

A ressecção está indicada e pode ser segura mesmo para tumores de grandes dimensões (> 10 cm) contanto que a função hepática esteja preservada (Child A) e o volume do parênquima remanescente hepático > 40%<sup>14,15</sup>. Em relação às grandes ressecções hepáticas, pode-se empregar a embolização portal pré-operatória do lobo a ser ressecado nos casos de grandes ressecções hepáticas (> 60%) para promover a hipertrofia do fígado remanescente.

Esta hipertrofia torna a ressecção mais segura e com menores taxas de morbimortalidade. Além disto, pode ser utilizada

1. Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia FMUSP - Diretor do Serviço de Cirurgia do Fígado HCFMUSP

como uma prova de avaliação da capacidade funcional do fígado, pois pode demonstrar indiretamente a capacidade regenerativa do parênquima hepático.

A presença de invasão vascular macroscópica, especialmente portal, tem sido considerada como uma contraindicação tanto para a ressecção como para o TF. A invasão vascular é sabidamente um fator de mau prognóstico e está associado a altas taxas de recidiva tumoral. Nestes casos, a ressecção se mostra muito pouco benéfica (índices de sobrevida global < 10%), sendo considerada contraindicada por muitos serviços<sup>8,16,17</sup>.

Nos últimos anos, alguns autores têm preconizado a via laparoscópica para a ressecção de tumores de pequenas dimensões (< 5 cm) localizados em regiões periféricas do fígado<sup>18</sup>. Nestes casos selecionados, o sangramento intra-operatório e a morbidade pós-operatória, especialmente a ocorrência de ascite, são menores. Trata-se de procedimento sabidamente factível e que não fere os princípios oncológicos, mas ainda precisa ser validado<sup>19,20</sup>.

No entanto, vale ressaltar que este pode ser um procedimento muito útil para a abordagem inicial de pacientes com CHC único, em pacientes com função hepática preservada, tanto do ponto de vista de tratamento curativo como de uma ponte para o TF nos casos em que a avaliação histológica demonstre fatores prognósticos que favorecem a recidiva (p. ex. micro-invasão vascular)<sup>18</sup>.

Nos pacientes selecionados para a ressecção, a sobrevida em 5 anos varia entre 35 e 50% mas pode chegar a 70% quando o tumor se encontra dentro dos critérios de Milão<sup>9,10,12</sup>. Apesar da maioria dos estudos reportar taxas de sobrevida tardia superiores para o transplante quando comparado à ressecção, quando se analisa a sobrevida tardia em pacientes com tumores dentro dos critérios de Milão submetidos à ressecção, esta é semelhante à sobrevida reportada para pacientes listados para o transplante hepático (intenção de tratar), especialmente quando se leva em conta os pacientes que faleceram ou cujos tumores cresceram durante o longo tempo de espera na lista<sup>3</sup>.

No entanto, uma das principais complicações da ressecção é a elevada taxa de recidiva tumoral, que pode chegar a 50%. A recidiva pode estar relacionada à metástase do tumor ressecado ou ao surgimento de novos focos de CHC (de novo).

Deve-se ressaltar que o parênquima hepático remanescente permanece doente, estando associado a um risco de recidiva com o aparecimento de novos focos de CHC, acarretando

em menor sobrevida livre de doença do que nos pacientes submetidos ao TF. No entanto, a RH preserva a possibilidade de realização de um TF de resgate ou do emprego de técnicas de ablação ou até novas ressecções em casos de recidiva<sup>21,22</sup>.

Finalmente, a avaliação histológica do espécime cirúrgico da RH têm sido proposta como um guia para a seleção de candidatos ao TF, considerando-se nestes casos a RH como um procedimento de ponte para o TF.

Em uma época de escassez de órgãos, estudos mostram que a RH apresenta vantagens sobre o TF em pacientes com CHC solitário e doença hepática compensada.

Algumas vantagens da RH que podem ser citadas são: (A) é imediatamente disponível quando em centro especializado; (B) carrega um baixo risco em pacientes bem selecionados; (C) livra o paciente do tumor e permite uma precisa avaliação histológica; (D) propicia taxas de sobrevida global comparáveis às da intenção de transplantar; (E) oferece a possibilidade de TF de resgate em casos de recidiva, desde que os pacientes sejam monitorados de perto para diagnosticar precocemente as recorrências; e (F) pode propiciar uma diminuição de custos sobre a economia global do TF.

## REFERÊNCIAS

1. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127:1372-1380.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-699.
3. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection *versus* transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.
4. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention to-treat principle and drop-out from the waiting list. *Liver Transpl.* 2002;8:873-883.
5. Belghiti J, Panis Y, Farges O, *et al.* Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg.* 1991;214:114-117.
6. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, *et al.* No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg.* 1999;134:984-992.
7. Poon RT, Fan ST, Lo CM, *et al.* Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg.* 2001;234:63-70.
8. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, *et al.* Improved results of

- liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg.* 2001;234:71–78.
9. Bryant R, Laurent A, Tayar C, *et al.* Liver resection for hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008;17:607–633.
  10. Belghiti J, Kianmanesh R. (2005) Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 7:42–49.
  11. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C *et al.* (1999) Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 229:322–330.
  12. Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, D'Angelica M, Rosen C, Dixon E, Nagorney D (2010) Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB* 12:302–310.
  13. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. (2000) Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. *Ann Surg* 231:544–551.
  14. Liau KH, Ruo L, Shia J, Padela A, Gonen M, Jarnagin WR *et al.* (2005) Outcome of partial hepatectomy for large (>10 cm) hepatocellular carcinoma. *Cancer* 104:1948–1955.
  15. Yang LY, Fang F, Ou DP, Wu W, Zeng ZJ, Wu F. (2009) Solitary large hepatocellular carcinoma: a specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 249:118–123.
  16. Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, Lauwers GY, Regimbeau JM, Belghiti J *et al.* (2005) Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol* 12:364–373.
  17. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J *et al.* (2005) Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 137:403–410.
  18. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, Decaens T, Hurtova M, Memeo R, Mallat A, Duvoux C (2009). Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 250:738–746.
  19. Vigano L, Tayar C, Laurent A, Cherqui D. (2009) Laparoscopic liver resection: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16:410–421.
  20. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I *et al.* The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 250:825–830.
  21. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F *et al.* (2003) Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 238:885–892.
  22. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. (2002) Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 235:373–382.