



## **Nódulo hepático no paciente hepatopata. Diagnóstico e conduta**

*Júlio Cezar Uili Coelho, João Augusto Nocera Paulin, Micheli Fortunato Domingos,  
Felipe Strotte Andrade, Mônica Beatriz Parolin*

### **INTRODUÇÃO**

Os tumores do fígado são muito comuns (ocorrem em 9% da população), mas felizmente a maioria é benigna, assintomática e constitui achado de exame de imagem. Entretanto, os tumores malignos são graves e estão aumentando em incidência. Apesar de sua elevada mortalidade pelo diagnóstico tardio, a taxa de cura é elevada quando o diagnóstico é estabelecido precocemente.

Os tumores hepáticos são divididos em benignos e malignos. Os tumores benignos mais comuns são o hemangioma, o adenoma e a hiperplasia nodular focal. A neoplasia maligna mais frequente é o hepatocarcinoma, seguido do colangiocarcinoma<sup>12,26-30</sup>. Com o uso rotineiro de exames de imagem abdominais, os tumores hepáticos benignos estão sendo identificados com maior frequência. Estes tumores ocorrem em cerca de 9% da população. A diferenciação entre tumores benignos e malignos é essencial e geralmente pode ser feita com segurança com base nos dados clínicos e de exames de imagem<sup>27,35,37</sup>. A biópsia hepática é raramente necessária para diferenciar tumores benignos de malignos. Sua principal utilização na avaliação de nódulos atualmente é na avaliação de lesões entre 1e 2 cm encontradas em pacientes com hepatopatia crônica<sup>28</sup>.

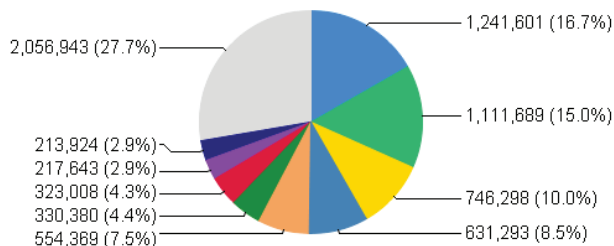
### **INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Em 2012, a Organização Mundial da Saúde divulgou as últimas estimativas mundiais sobre os diferentes tipos de câncer. O carcinoma hepatocelular (CHC) ou hepatocarcinoma vem aumentando em importância pela sua elevada incidência e mortalidade. O CHC é 5º câncer em incidência e o 2º mais comum em número de mortes no mundo (Figura 1)<sup>9</sup>. O câncer responsável pelo maior número de mortes anualmente no mundo é o de pulmão, com aproximadamente 1,6 milhões de mortes (19,4%), seguido em segundo lugar pelo câncer de fígado, responsável por mais de 800 mil mortes (9,1%)<sup>9</sup>.

International Agency for Research on Cancer



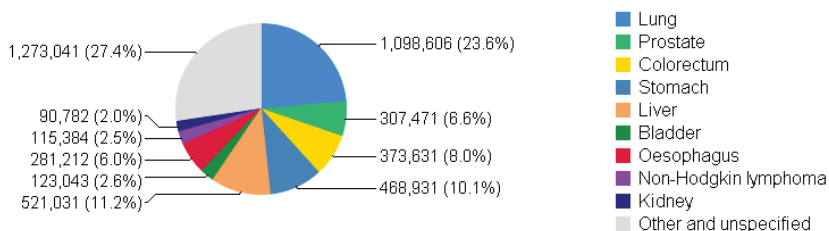
### Incidence



International Agency for Research on Cancer



### Mortality



**Figura 1.** Taxas de incidência e mortalidade de câncer/100 mil pessoas em todas as regiões do mundo – adaptado de GLOBOCAN 2012 WHO<sup>9</sup>.

Até poucos anos, a quase totalidade dos CHCs era diagnosticada tardiamente, quando a possibilidade de ressecção (até então a única opção terapêutica) era possível em menos de 30% dos pacientes e a taxa de sobrevivência em 5 anos para todos os estágios era de somente 5%. Entretanto, nas duas últimas décadas ocorreram avanços importantes no diagnóstico e tratamento do CHC, que permitiram aumentar significativamente tanto a taxa de diagnóstico precoce como a cura desta neoplasia maligna<sup>19-32</sup>. Até 1990, < 5% dos CHC diagnosticados tinham menos do que 2 cm de diâmetro<sup>17,18</sup>. Entretanto, em países como o Japão, 1/3 dos CHC diagnosticados atualmente apresentam < 2 cm de diâmetro.

Outro fator importante para a orientação diagnóstica e terapêutica do CHC foi a melhora do conhecimento do comportamento biológico e a evolução desta neoplasia. Ficou caracterizado que 95% dos CHCs ocorrem em pacientes com hepatopatia crônica ou cirrose hepática de qualquer etiologia, sendo as principais: hepatopatia crônica pelo vírus da hepatite B ou C, alcoólica, esteatohepatite e doenças metabólicas hereditárias, como hemocromatose e deficiência de alfa-1 antitripsina<sup>41-43</sup>. Somente 5% dos pacientes com CHC não apresentam hepatopatia crônica. Na fase inicial,

que dura muitos anos, o CHC pode ser tratado com sucesso, com alta possibilidade de cura. Entretanto, após apresentar invasão vascular, a possibilidade de cura é muito reduzida. A invasão vascular é proporcional ao tamanho do tumor.

Em apenas uma década, o carcinoma hepatocelular passou de uma neoplasia quase sempre fatal para uma que pode ser prevenida, detectada precocemente e tratada com elevada taxa de cura<sup>4,10,17,19</sup>.

## DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Até 2000, o diagnóstico de CHC era estabelecido somente por exame anatomopatológico. Entretanto, um grupo de especialistas se reuniu em Barcelona, Espanha, em 2001 e estabeleceu pela primeira vez critérios não invasivos para o diagnóstico de CHC<sup>9,18</sup>. Estes critérios foram posteriormente modificados e serão apresentados a seguir.

Tanto a Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado como a Associação Européia para o Estudo do Fígado estabeleceram diretrizes para o diagnóstico do CHC<sup>3,7</sup>. O diagnóstico deve ser baseado nos achados de biópsia hepática ou de exames de imagem. A dosagem da alfa-fetoproteína, que fazia parte dos critérios iniciais, foi retirada posteriormente em revisões dos critérios devido à sensibilidade e especificidade inadequadas.

## EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

O exame histológico permanece o padrão ouro para o diagnóstico de CHC. Entretanto, a obtenção de tecido do tumor por biópsia para exame anatomopatológico pode ser associada com complicações importantes, como hemorragia, lesão da via biliar e vísceras vizinhas e implante de células neoplásicas no trajeto da biópsia hepática. A taxa de implante tumoral é de cerca de 2,7%, com uma mediana de intervalo de 17 meses entre a biópsia e o diagnóstico do implante<sup>33</sup>.

Obtenção de material insuficiente ou obtenção da amostra de local inadequado é frequente<sup>6,7,13</sup>. Além do mais, resultados falso-negativos não são incomuns na presença de lesões pequenas, principalmente em cirróticos. A sensibilidade da biópsia hepática depende da localização e tamanho do nódulo e da experiência do patologista e varia de 70% a 90%<sup>6,7,13</sup>.

A diferenciação entre hepatocarcinoma bem diferenciado e nódulos displásicos é muito difícil<sup>6,11</sup>. Resultados falso-negativos de até 30% são frequentemente relatados<sup>6</sup>. Mesmo com imunohistoquímica do tecido obtido com glicican-3, glutamina sintetase e proteína 70, a taxa de resultados falso-negativos permanece significativa<sup>3,6</sup>. Assim, uma biópsia negativa não permite excluir neoplasia maligna<sup>3</sup>. Resultados falso-positivos também foram descritos em nódulos displásicos<sup>13</sup>.

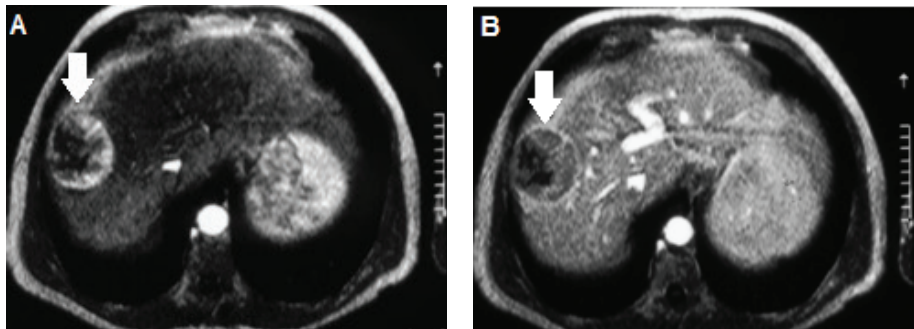
O diagnóstico anatomopatológico de CHC é baseado nos critérios estabelecidos pelo Grupo de Consenso Internacional para Neoplasia Hepatocelular<sup>13</sup>. A biópsia é recomendada para 1) nódulos identificados em pacientes **não cirróticos**; e 2) nó-

dulos com exame de imagem inconclusivo ou atípico identificados em pacientes **com cirrose hepática**. Os pacientes do segundo grupo que apresentam imagem tomográfica ou de ressonância característica de CHC não necessitam de biópsia hepática (ver a seguir).

#### EXAMES DE IMAGEM

A ultra-sonografia é o melhor exame para rastreamento dos pacientes com hepatopatia crônica. Entretanto, ao contrário do paciente sem cirrose hepática (fígado sem fibrose e sem nódulos regenerativos), a sua precisão para caracterizar os nódulos hepáticos em cirróticos não é adequada e a avaliação diagnóstica deve ser complementada com TC e ou RM.

A tomografia com multidetector quadrifásica (arterial; portal; de equilíbrio; e tardia) e a ressonância magnética dinâmica com contraste são capazes de diagnosticar CHC com elevada especificidade<sup>6,11</sup>. O achado característico de CHC é a presença de nódulo hipervascular na fase arterial, com lavagem do contraste na fase portal ou tardia (Figura 2).



**Figura 2.** Ressonância magnética de uma paciente com achados característicos de carcinoma hepatocelular. A figura **A** evidencia a fase arterial em que o tumor é hipervascular e é preenchido rapidamente pelo material de contraste (seta). A quantidade de contraste é pequena no resto do parênquima nesta fase. A figura **B** mostra a fase portal em que a quantidade de contraste é pequena no tumor (seta) e abundante no resto do parênquima.

Apenas 1 exame de imagem (TC ou RM) com achado característico é necessário para o diagnóstico de CHC > 2cm. Com a maior experiência e a melhora na qualidade dos equipamentos de imagem, a Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado estabeleceu na atualização das diretrizes de 2011 que apenas um exame de imagem com achados característicos é suficiente para o diagnóstico de CHC de 1 a 2 cm de diâmetro<sup>3</sup>.

A Associação Europeia para o Estudo do Fígado concordou com esta recomendação, desde que o centro médico que está realizando a avaliação do nódulo tenha equipamentos de elevada qualidade e a equipe médica tenha grande experiência<sup>7</sup>. Caso contrário, são necessários 2 tipos de exames de imagem (TC e RM) para estabelecer o diagnóstico de CHC de 1 a 2 cm<sup>7</sup>.

Apesar da especificidade dos exames de imagem (TC e RM) ser elevada (96,6%) para tumores entre 1 a 2 cm de diâmetro, a sensibilidade é baixa (30%)<sup>1,11</sup>. Assim, os nódulos hepáticos com diâmetro entre 1 e 2 cm que não apresentam os achados radiológicos característicos de CHC devem ser submetidos à biópsia hepática. O objetivo é estabelecer o diagnóstico precoce desta neoplasia, antes da invasão vascular, que aumenta exponencialmente com o tamanho do tumor. O CHC dissemina-se principalmente através dos ramos venosos portais. A taxa de invasão microvascular aumenta proporcionalmente com o tamanho do tumor. Ela ocorre em 20% dos tumores < 2 cm, 30-60% dos tumores de 2 a 5 cm e até 60-90% em tumores > 5 cm<sup>26</sup>. Nódulos hepáticos displásicos devem ser seguidos, porque pelo menos 1/3 dessas lesões tornam-se malignas<sup>2,36</sup>.

Devido à mínima possibilidade de invasão vascular, pacientes com nódulos < 1 cm devem ser submetidos à ultra-sonografia de controle em 3 meses. Se ocorrer aumento de tamanho ou alterações das características ultra-sonográficas, o paciente deve ser avaliado conforme o tamanho do nódulo, anteriormente descrito. Se não ocorrerem modificações do nódulo, a ultra-sonografia deve ser repetida trimestralmente por 1 ano e após semestralmente como todos pacientes com cirrose ou hepatopatia crônica.

Assim, nos Estados Unidos e Europa aceita-se que o achado característico de CHC em somente um exame de imagem (TC ou RM) é suficiente para estabelecer o diagnóstico de CHC > 1cm. Uma avaliação mais conservadora com as duas técnicas é recomendada para nódulos de 1 a 2 cm em serviços não especializados ou com equipamentos que não sejam de elevada qualidade.

A ultra-sonografia com contraste (com micro-bolhas) foi retirada dos critérios diagnósticos por apresentar diagnóstico falso-positivo em pacientes com colangiocarcinoma. O PET-CT não deve ser utilizado por apresentar baixa precisão para o diagnóstico precoce de CHC<sup>30</sup>. O papel da arteriografia é controverso.

Os critérios diagnósticos de CHC por exames de imagem devem ser utilizados somente para pacientes com cirrose hepática de qualquer etiologia e para pacientes com hepatite crônica pelo vírus da hepatite B que adquiriram a infecção no período perinatal ou com um período de evolução muito prolongado<sup>3,6</sup>.

Recentemente o grupo da Universidade de Barcelona avaliou se a incorporação de outros parâmetros de RM (determinação da presença de gordura e de cápsula e a intensidade do sinal do nódulo) aos achados de contraste da RM anteriormente descritos (vascularização e lavagem do contraste) melhoraria a precisão diagnóstica de nódulos hepáticos de 5 a 20 mm encontrados em pacientes com cirrose hepática<sup>28</sup>. Os dados do estudo comprovaram que a presença concomitante de cápsula e gordura em um nódulo hepático em paciente com cirrose é indicativa do diagnóstico de CHC, com especificidade de 100%. Entretanto, os nódulos que tinham ambas as características (cápsula e gordura) apresentavam também hipervascularização e lavagem do contraste. Assim, os autores concluíram, que esses parâmetros adicionais não aumentam a sensibilidade ou especificidade do diagnóstico de CHC<sup>28</sup>.

Um aspecto importante, salientado nas Diretrizes da Associação Européia para o Estudo do Fígado, é que as recomendações mencionadas anteriormente foram idealizadas para os serviços que dispõem de todos recursos diagnósticos e terapêuti-

cos atuais. Os demais serviços devem adaptar as recomendações de acordo com os regulamentos locais e ou a capacidade e disponibilidade de equipamento, estratégia de custo/ benefício e capacitação da equipe local<sup>7</sup>.

#### LI-RADS

LIRADS é o acrônimo da expressão da língua inglesa *liver imaging reporting and data system*. Trata-se de um sistema de terminologia e critérios padronizados para interpretar e laudar exames de imagem do fígado. Este sistema tem o apoio do Colégio Americano de Radiologia. No Brasil, vem sendo adotado por inúmeros radiologistas.

Este sistema é atualmente aplicado para tomografia e ressonância magnética realizados com meios de contraste extracelular. Modificações estão sendo avaliadas para incorporar dados obtidos com meio de contraste hepatobiliar. **É classificado em 5** categorias, de LR1 a LR5, refletindo a probabilidade de ser achado benigno ou de ser CHC (Tabela 1). A interpretação é baseada na aparência da cápsula da lesão, vascularização, lavagem do contraste, modificação do tamanho da lesão com o tempo (intervalo de tempo entre diferentes exames), entre outros achados radiológicos.

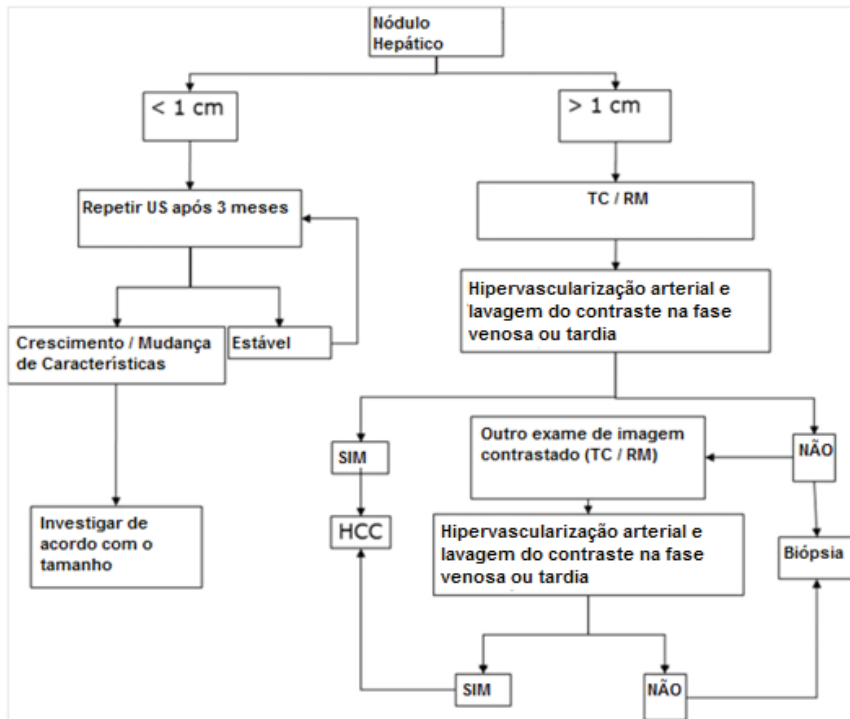
Tabela 1. Classificação LI-RADS

LI-RADS	Significado
LR1	Definitivamente benigno
LR2	Provavelmente benigno
LR3	Probabilidade intermediária de CHC
LR4	Provavelmente CHC
LR5	Definitivamente CHC

LI-RADS= *liver imaging reporting and data system*.

#### DIRETRIZES PARA AVALIAÇÃO DE NÓDULO HEPÁTICO EM CIRRÓTICOS

A figura 3 mostra o algoritmo diagnóstico para avaliação de nódulo hepático em pacientes com cirrose hepática, conforme as diretrizes de 2011 da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado<sup>3</sup>.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico para avaliação de nódulo hepático em pacientes com cirrose hepática, conforme as diretrizes da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado. TC= tomografia computadorizada; RM= ressonância magnética; HCC= carcinoma hepatocelular. (De: Bruix J, Sherman M<sup>3</sup>)

### CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO NO BRASIL

No Brasil, o Ministério da Saúde publicou a Portaria Nº 2.600 de 21/10/2009 com os critérios para estabelecer o diagnóstico de carcinoma hepatocelular para inclusão em lista de espera para transplante hepático em situação especial. O paciente que preencher qualquer um dos 4 critérios mostrados na Tabela 1 poderá ser listado para transplante hepático em situação especial. Nesta situação, o paciente ficará com MELD mínimo de 20. Caso o paciente não seja transplantado em 3 meses, sua pontuação passa automaticamente para MELD 24 e, em 6 (seis) meses, para MELD 29.

Além de preencher um dos critérios mencionados na Tabela 1, o carcinoma hepatocelular tem que ser igual ou maior de 2 cm e esteja dentro dos critérios de Milão (fígado com hepatopatia crônica ou cirrótico com nódulo único de até 5 cm ou até 3 nódulos de até 3 cm de diâmetro cada e sem invasão vascular ou metástase) e sem indicação de ressecção. Nódulos entre 1-2 cm não recebem pontuação adicional.

**Tabela 1.** Critérios para Estabelecer o Diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular para Inclusão em Lista de Espera para Transplante Hepático em Situação Especial no Brasil (Portaria do Ministério da Saúde Nº 2.600 de 21/10/2009)

---

- **Critério Radiológico Mostrando Hipervascularização Arterial**  
Dois dos seguintes exames de imagem evidenciando hipervascularização arterial do nódulo: ultrassonografia com Doppler ou com contraste por microbolhas, tomografia, ressonância magnética ou arteriografia
  - **Critério Radiológico Mostrando Hipervascularização Arterial e Lavagem do Contraste**  
Um dos seguintes exames de imagem trifásico mostrando nódulo com hipervascularização arterial (fase arterial) e lavagem do contraste na fase portal ou fase de equilíbrio (ultrassonografia com contraste por microbolhas, tomografia ou ressonância magnética)
  - **Critério Combinado**  
Alfafetoproteína >200 ng/mL + 1 exame de imagem com hipervascularização arterial
  - **Critério Anatomopatológico**  
(biópsia do nódulo)
- 

## CONDUTA

O tratamento do CHC no paciente com hepatopatia crônica pode ser dividido em curativo e paliativo (Tabela 2). A escolha do tratamento depende de vários aspectos, sendo os principais: tamanho e número de nódulos, localização do nódulo (periférico ou central), presença de hipertensão, grau de disfunção hepática e presença de co-morbidades e disponibilidade de tratamento em uma determinada cidade ou região.

**Tabela 2.** Tratamento do Carcinoma Hepatocelular

---

- **Curativo**
    - Transplante hepático
    - Hepatectomia
    - Ablação por radiofrequência
  - **Não Curativo**
    - Ablação por crioterapia ou alcoolização
    - Quimioembolização
    - Quimioterapia sistêmica: sorafenib
- 

## TRANSPLANTE HEPÁTICO

O tratamento de primeira escolha é o transplante hepático, porque além de elevada possibilidade de curar o paciente, este procedimento trata a doença hepática e as suas complicações e reduz de maneira expressiva o aparecimento de um novo CHC. Entretanto, devido à disponibilidade bastante reduzida de órgãos, outras formas terapêuticas devem ser consideradas. A indicação de transplante hepático por carcinoma hepatocelular deve ser limitada para pacientes que estejam dentro dos Critérios de Milão (tumor único de até 5 cm ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, sem invasão vascular e sem doença neoplásica extra-hepática), conforme portaria do Ministério da Saúde (Tabela 3). A cura dos pacientes submetidos a transplante hepático dentro desses critérios é de 75%, similar aos dos



pacientes submetidos à TH por outras indicações. No caso de transplante hepático com doador vivo (intervivos), estes limites de tamanho e número de tumores podem ser ultrapassados.

### RESSECÇÃO HEPÁTICA

**Tabela 3.** Indicação de Transplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular (Critérios de Milão)

- 
- Tumor único <5 cm ou
  - Até 3 nódulos, sendo cada um <3 cm
  - Cura 75% (igual a doenças benignas)
- 

Mazzaferro V. N Engl J Med 334:693, 1996

A hepatectomia é a 2ª melhor opção, mas é possível de ser realizada em somente 10-30% dos pacientes com CHC com hepatopatia crônica, devido às limitações do aspecto técnico da extensão de ressecção hepática, principalmente nos pacientes com hipertensão portal e hiperbilirrubinemia (Tabela 4). Com objetivo de evitar insuficiência hepática pós-operatória, as ressecções hepáticas devem ser geralmente limitadas a 1 ou 2 segmentos. Este fato impede ressecção de massas neoplásicas de grandes dimensões em paciente com cirrose hepática. Além do mais, a regeneração hepática não ocorre ou é bastante limitada nesses pacientes.

Um dos aspectos de grande importância a longo prazo é a recidiva tumoral após hepatectomia nos cirróticos. Ao contrário do transplante hepático, parte expressiva do tecido hepático carcinogênico é preservada após hepatectomia, predispondo a recidiva tumoral elevada, 70% em 5 anos.

Devido à expressiva carência de órgãos para transplante, a maioria dos autores indica a ressecção hepática para pacientes com tumores solitários, que apresentam uma boa função hepática, com bilirrubina normal e sem hipertensão portal. As ressecções hepáticas devem ser de preferência anatômicas, com margem de segurança negativa para células neoplásicas. A mortalidade operatória é geralmente inferior a 3%. Tratamento neo-adjuvante **não melhora a sobrevida após hepatectomia.**

A taxa de morbidade e mortalidade da hepatectomia depende de vários fatores, inclusive da presença ou ausência de cirrose hepática, hipertensão portal e icterícia, grau de alteração da função hepática (MELD e Classificação de Child-Pugh-Turcotte), idade do paciente, extensão da ressecção hepática, localização da lesão a ser ressecada (no centro ou periferia do parênquima) e presença de doenças associadas. Os principais fatores serão discutidos a seguir.

#### **a) Cirrose Hepática**

A presença de cirrose aumenta expressivamente a morbidade e a mortalidade de pacientes submetidos à hepatectomia. Os fatores responsáveis pela elevada taxa de complicações em cirróticos incluem: 1) presença de disfunção hepática, com RNI

(TAP) elevado, albumina baixa e outras alterações das funções do fígado e de outros órgãos, como rins, pulmões, coração e sistema nervoso central; 2) presença de hipertensão portal e circulação colateral, que aumenta o risco de sangramento operatório; 3) a presença de doença (cirrose) no parênquima hepático remanescente (não ressecado) limita a extensão da ressecção pelo fato da função hepática ser bastante reduzida e não haver regeneração do parênquima. Ressecções maiores em pacientes com cirrose podem levar a insuficiência hepática grave e mesmo fatal no pós-operatório.

### **b) Hipertensão Portal e Icterícia**

Hipertensão portal com circulação colateral geralmente indica doença hepática mais avançada e maior probabilidade de sangramento operatório.<sup>22</sup> Um dos critérios mais importantes para selecionar os pacientes com cirrose hepática para hepatectomia é a determinação da presença de hipertensão portal, a qual pode ser determinada clinicamente ou por cateterização da veia hepática. Clinicamente, a presença de varizes gastro-esofágicas na endoscopia digestiva alta, de ascite ou de contagem de plaquetas inferior a 100.000/ mm<sup>3</sup> associado à esplenomegalia significativa sugerem presença de hipertensão portal e não há necessidade de cateterização para determinar a pressão portal. Vários estudos demonstraram que concentração de bilirrubina normal na ausência de hipertensão portal (gradiente de pressão da veia hepática <10 mmHg) são os fatores preditivos mais precisos para determinar baixo risco de insuficiência hepática pós-hepatectomia. A presença de icterícia predispõe a infecção e insuficiência renal (Tabela 4).

**Tabela 4. Limitações do Aspecto Técnico da Hepatectomia em Pacientes com Cirrose Hepática**

<b>Defeito</b>	<b>Consequência</b>
Hipertensão portal	Sangramento per e pós-operatório
TAP alterado	Sangramento per e pós-operatório
Insuficiência hepática	Ascite, encefalopatia, icterícia e hemorragia
Regeneração hepática reduzida ou ausente	Insuficiência hepática

A sobrevida a longo prazo após hepatectomia por CHC depende da presença de hipertensão portal e de icterícia, conforme mostra a tabela 5.

**Tabela 5. Sobrevida em 5 anos Pós Hepatectomia\***

<b>Função Hepática</b>	<b>Sobrevida em 5 anos</b>
Ausência hipertensão portal e bilirrubina normal	<70%
Hipertensão portal	<50%
Hipertensão portal e bilirrubina elevada	<30%

\*Bruix J. Hepatology 42:1208, 2005; 53:1020, 2011

### **c) Idade**

Os pacientes com idade mais avançada apresentam maior taxa de morbidade e mortalidade do que os jovens.

### **d) Extensão da Ressecção**

A extensão das ressecções hepáticas é bastante variável, podendo corresponder desde pequenas enucleações até ressecções hepáticas de até 2/3 do parênquima hepático, como as trisegmentectomias. As ressecções hepáticas são divididas em:

- Ressecções extendidas: lobectomia direita e hepatectomia esquerda extendida. São aquelas que envolvem cinco ou mais segmentos de Couinaud;
- Ressecções maiores: hepatectomia direita e hepatectomia esquerda. Envolvem 3 ou 4 segmentos;
- Ressecções menores: bissegmentectomias, segmentectomias, ressecções não anatômicas como nodulectomias. Envolvem 1 ou 2 segmentos ou ressecções pequenas não regradas.

A taxa de complicações operatória tem nítida relação com a extensão da ressecção hepática. Para as ressecções pequenas, a taxa de complicações é menos do que 1%, enquanto que para as ressecções extendidas, a taxa é de 20 a 50%. A taxa de mortalidade nas ressecções hepática maiores varia de 0,5% a 10% (média de 4%), enquanto que nas ressecções menores é próxima a 0%.

### **e) Função Hepática**

A classificação de Child-Pugh-Turcotte e mais recentemente o MELD (*model for end-stage liver disease*) permitem avaliar o índice de reserva funcional hepática e identificar os indivíduos que no pós-operatório podem apresentar maior risco de complicações. Os pacientes Child C ou com MELD elevado apresentam maior taxa de complicações dos que os Child A ou B ou com MELD baixo.

### **f) Transfusão de Sangue**

A quantidade de sangue transfundido correlaciona com a morbidade e mortalidade operatória. Quanto maior a quantidade de sangue transfundida, maior é a taxa de morbidade e mortalidade. Além do mais, a transfusão de sangue parece aumentar a recorrência de neoplasias malignas.

## **RADIOABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA**

A ablação por radiofrequência ocorre por fluxo de corrente alternada aplicada ao tumor, ocasionando morte celular por degeneração térmica. A sua utilização no

tratamento do CHC aumentou significativamente nos últimos anos devido a ser um procedimento pouco invasivo e a elevada possibilidade de cura para tumores pequenos<sup>5,8,15,16</sup>. Ablação completa de lesões menores do que 2 cm é possível em mais do que 90% dos pacientes<sup>15,16</sup>. A ablação por radiofrequência está indicada para tumores geralmente <5 cm, distante de órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e cólon), de vasos sanguíneos e de ductos biliares de grandes dimensões<sup>15,16</sup>.

As indicações da ablação por radiofrequência para tratamento do CHC pode ser divididas em: 1) Tratamento primário do CHC- para os pacientes que apresentam contraindicação de TC ou ressecção hepática; 2) Terapia ponte para o TH – para os pacientes que estão aguardando o TH, mas o tumor está próximo as dimensões estabelecidas pelos Critérios de Milão; 3) Recorrência de CHC após ressecção hepática.

Em comparação a ressecção hepática, a radiofrequência apresenta uma maior taxa de recorrência local<sup>23</sup>. Entretanto, ao contrário da ressecção hepática, a radiofrequência causa pouca aderência intrabdominal, o que a favorece, caso o paciente necessite transplante hepático subsequente. A taxa de mortalidade é baixa, cerca de 0,5%. Complicações ocorrem em 10% e incluem hematoma, hemorragia, lesão de ductos biliares, vesícula biliar, vasos sanguíneos e de vísceras adjacentes (Tabela 6).

**Tabela 6.** Complicações da Ablação por Radiofrequência no Tratamento do Carcinoma Hepatocelular

- 
- Hemorragia (abdominal; digestiva)
  - Hematoma hepático
  - Lesão da via biliar; hemobilia
  - Infecção
  - Trombose portal
  - Pneumotórax; derrame pleural; hemotórax
  - Implante tumoral
  - Perfuração intestinal
- 

## TRATAMENTO SISTÊMICO

O único tratamento sistêmico efetivo recomendado pela Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado e pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado é o sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>)<sup>7,23,31</sup>. Trata-se de um inibidor de múltiplas quinases que interrompe o suprimento sanguíneo e o crescimento celular do CHC. O sorafenib é indicado nos pacientes com CHC avançado, que apresentam uma boa função hepática.

## COMBINAÇÃO DE MÉTODOS

Com a maior experiência com os diversos métodos terapêuticos, ficou evidente que a estratégia terapêutica mais eficaz no tratamento do CHC em pacientes com hepatopatia crônica é a combinação dos métodos. A escolha da melhor estratégia deve ser individualizada para cada paciente, dependendo do tempo de espera na fila do transplante, tipo sanguíneo, características do tumor (local, tamanho e número de

nódulos hepáticos), presença de hipertensão portal e grau de disfunção hepática. Os métodos terapêuticos devem ser utilizados de maneira complementar e não competitiva<sup>38</sup>. Idealmente, todos os casos de CHC devem ser discutidos em uma reunião multidisciplinar para determinar a melhor estratégia terapêutica.

### CONCLUSÕES

1. O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno mais comum do fígado. A sua incidência está aumentando e a nível mundial é o 5º câncer mais frequente e o 2º em mortalidade.
2. Nas duas últimas décadas ocorreram avanços importantes no diagnóstico e tratamento do CHC, que permitiram aumentar significativamente tanto a sua taxa de diagnóstico precoce como a de cura.
3. Até que prove o contrário, todo nódulo hepático de aparecimento recente em paciente com hepatopatia crônica deve ser considerado como CHC.
4. Apesar de o exame histológico permanecer o padrão ouro para o diagnóstico de CHC, ela deve ser realizada somente nos pacientes que não apresentarem achados radiológicos característicos de CHC.
5. A ultra-sonografia é o melhor exame para rastreamento dos pacientes com hepatopatia crônica. Entretanto, ao contrário do paciente sem cirrose hepática (fígado sem fibrose e sem nódulos regenerativos), a sua precisão para caracterizar os nódulos hepáticos em cirróticos não é adequada e a avaliação diagnóstica deve ser complementada com TC e ou RM.
6. A tomografia com multidetector quadrifásica (arterial; portal; de equilíbrio; e tardia) e a ressonância magnética dinâmica com contraste são capazes de diagnosticar CHC com elevada especificidade. O achado característico de CHC é a presença de nódulo hipervascular na fase arterial, com lavagem do contraste na fase portal ou tardia. O presença desses 2 achados tem uma especificidade diagnóstica de 97%.
7. O achado radiológico de somente nódulo hipervascular, sem a presença de lavagem do contraste, em 2 exames de imagem (tomografia, ressonância magnética, arteriografia ou ultrassonografia com Doppler ou com contraste por microbolhas) é considerada como diagnóstico de CHC.
8. Apesar da especificidade dos exames de imagem (TC e RM) ser elevada (97%) para tumores entre 1 a 2 cm de diâmetro, a sensibilidade é baixa (30%). Assim, os nódulos hepáticos com diâmetro entre 1 e 2 cm que não apresentam os achados radiológicos característicos de CHC devem ser submetidos à biópsia hepática.
9. Devido à mínima possibilidade de invasão vascular, pacientes com nódulos < 1 cm devem ser submetidos somente à ultra-sonografia de controle.
10. O tratamento do CHC de primeira escolha é o transplante hepático.

11. Pela grande carência de órgãos para transplante, a hepatectomia e radioablação são importantes métodos terapêuticos para o CHC.

#### REFERÊNCIAS

1. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34.
2. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208-14.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
4. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
5. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:300-7.
6. De Lope CR, Tremonsini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2012;S75-87.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 2012;56:908-43.
8. Feng K, Ma KS. Value of radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:5987-98.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2012, Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012: IARC CancerBase [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
10. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.
11. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
12. Giorgio A, Calisti G, di Sarno A, Farella N, de Stefano G, Scognamiglio U, Giorgio V. Characterization of dysplastic nodules, early hepatocellular carcinoma and progressed hepatocellular carcinoma in cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *Anticancer Res* 2011;31:3977-82.
13. International Working Party. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-64.
14. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-16.
15. Lau WY, Lai ECH. The Current Role of Radiofrequency Ablation in the Management of Hepatocellular Carcinoma. A Systematic Review. *Ann Surg* 2009;249: 20-5.
16. Lencioni R. Loco-Regional Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762-73.
17. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.

18. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20–37.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
20. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
21. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-48.
22. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al.; HALT-C Trial Group. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502.
23. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. Clinical practice guide line: The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:101-6.
24. Quedraogo NA, Danjoux-de-Volontat M, Auriol J, Peron JM, Rousseau H, Otaï P. Dysplastic hepatic nodules: radiological abnormalities and histopathological correlations. *Eur J Radiol* 2011;79:232-6.
25. Quaia E, Pizzolato R, De Paoli L, Angileri R, Ukmar M, Cova MA. Arterial enhancing-only nodules less than 2 cm in diameter in patients with liver cirrhosis: predictors of hepatocellular carcinoma diagnosis on gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:892-902.
26. Quaia E, De Paoli L, Pizzolato R, Angileri R, Pantano E, Degrossi F, Ukmar M, Cova MA. Predictors of dysplastic nodule diagnosis in patients with liver cirrhosis on unenhanced and gadobenate dimeglumine-enhanced MRI with dynamic and hepatobiliary phase. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:553-62.
27. Ramachandran J. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S50-6
28. Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, Rodríguez-Lope C, Solé M, Ayuso C, Bruix J. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol* 2012;56:1317-23.
29. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of Hepatocellular Cancer <2 cm: Results From Two Western Centers. *Hepatology* 2013;57:1426-35.
30. Saito J, Kim SR, Kudo M, Imoto S, Ando K, Nakajima T, Fukuda K, Otono Y, Kim SK, Komaki T, Yano H, Nakashima O, Sugimoto K, Matsuoka T. Well-differentiated hepatocellular carcinoma detected as hypovascularity by only CT during hepaticarteriography. *Intern Med* 2012;51:885-90.
31. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 Radioembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Biological Lessons, Current Challenges, and Clinical Perspectives. *Hepatology* 2013;58:2188-97.
32. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638-644.
33. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592-6.
34. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37-47.
35. Tarao K, Miyakawa K, Miyagi Y, Ohkawa S, Morinaga S, Oshige K, et al. Severe inflammation in the background liver cirrhosis correlates with the development of poorly differentiated HCC in HCV-associated liver cirrhosis. *Intern Med*. 2012;51:2495-501.
36. Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216-22.

37. Vitale A, Morales RR, Zanus G, Farinati F, Burra P, Angeli P, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:654-62.
38. Vivarelli M, Montalti R, Risaliti A. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: An update. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7316-26.
39. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;1:1-15.
40. Wolfort RM, Papillion PW, Turnage RH, Lillien DL, Ramaswamy MR, Zibari GB. Role of FDG-PET in the evaluation and staging of hepatocellular carcinoma with comparison of tumor size, AFP level, and histologic grade. *Int Surg* 2010;95:67–75.
41. Yang HI, Sherman M, Su J, Chen PJ, Liaw YF, Iloeje UH, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010;28:2437-44.
42. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863-70.
43. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80-8.