



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Hepatocarcinoma - Experiência de 5 anos no Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco

Juliana Sofia de Jesus Barata

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. António José Duarte Banhudo

Covilhã, maio de 2014

# Dedicatória

Em primeiro lugar aos meus pais que são o pilar de tudo o que sou, à minha irmã, aos avós e amigos que sempre me ajudaram e apoiaram.

## Agradecimentos

Em especial, aos meus pais pelo amor, educação, apoio incondicional e por estarem sempre presentes em cada momento de fraqueza e em cada vitória.

Ao Dr. António Banhudo pela esclarecida orientação, constante a sua disponibilidade e dedicação a este projeto.

Ao Dr. João Sebastião Pinto por todo o contributo e disponibilidade.

À minha amiga Joana Briosso Infante que me ajudou em várias partes desta dissertação.

À minha Décia e Belinha que sempre estiveram presentes no apoio e no carinho.

Aos tutores, professores e colegas, que de uma forma ou de outra, me apoiaram e contribuíram para a minha valorização pessoal e profissional ao longo deste percurso académico.

# Pensamento

Cada vez que penso acredito sempre mais e mais. A vida não rodopia à toa nem à maré de temporais. Ela sabe por onde e como ir. Ruma com um rumo indefinido dentro de uma completa definição. E de cada vez que cair aprenderei a levantar-me, porque o melhor da vida está na forma como te ergues. Não desisto!

## Resumo

**Título:** Hepatocarcinoma - Experiência de 5 anos no Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco

**Introdução:** O Hepatocarcinoma é um dos cancros mais comuns no mundo atingindo 600.000 indivíduos por ano. É causado, principalmente, pela infeção pelo vírus da hepatite B e C seguido pelo alcoolismo crónico, infeção por aflotoxina e esteato-hepatite não alcoólica. O rastreio é realizado através da  $\alpha$ -fetoproteína e pela ecografia abdominal sendo o diagnóstico confirmado por tomografia computadorizada e ressonância magnética. O tratamento efetuado, baseado no estadiamento Barcelona-Clínica Liver Cancer, pode ser curativo (resseção cirúrgica, transplante hepático, radiofrequência ou injeção percutânea com etanol), paliativo (quimioembolização transarterial) ou sintomático.

**Objetivos:** Caracterizar clínico-patologicamente doentes admitidos e tratados no Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco com o diagnóstico de hepatocarcinoma entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012.

**Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo realizado através da consulta dos processos do arquivo clínico de 29 doentes registados no Hospital Amato Lusitano com o diagnóstico de hepatocarcinoma entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012. Avaliou-se a prevalência por sexo e idades, as principais causas, a presença ou não de sintomas associados, quadro clínico e bioquímica hepática, a evolução da doença e a terapêutica instituída. O tratamento estatístico dos dados foi realizado recorrendo ao uso do programa SPSS versão 19 (IBM, Estados Unidos da América).

**Resultados:** Foram analisados 29 processos clínicos, dos quais 93% dos doentes eram do sexo masculino com uma idade média de 67,4 anos. O alcoolismo foi a principal etiologia encontrada e o diagnóstico de cirrose foi firmado em 89,3% dos casos. 50% dos doentes apresentou sintomas associados (dor abdominal, ascite, perdas sanguíneas gastrointestinais, perda ponderal, náuseas e vômitos, astenia e anorexia), 75% exibiram um valor de alfa-fetoproteína elevado, a maioria encontrava-se no CHILD-Pugh B (45,8%) e apresentava um score MELD entre 10 e 19 (51,9). 37% enquadravam-se no estadio C da classificação Barcelona-Clínica Liver Cancer e 11,1% dos doentes encontrava-se já no estadio D. Foram propostos para tratamento curativo 20,7% dos doentes, para tratamento paliativo 31% e para tratamento sintomático 48,3% dos casos. Durante o período em estudo 82,8% dos doentes acabou por falecer, sendo a sobrevida média de 11 meses. Existe uma correlação significativamente estatística entre a sobrevida e a terapêutica instituída ( $p=0,002$ ).

**Discussão:** Apesar de no mundo a principal causa do hepatocarcinoma ser a infeção pelo vírus da hepatite B e C, neste estudo retrospectivo o alcoolismo foi a principal causa apresentada e a maioria dos doentes apresentou diagnóstico de cirrose. A maior parte dos doentes apresentava alterações no quadro clínico e na bioquímica hepática e encontrava-se já num estadio avançado da classificação Barcelona-Clínica Liver Cancer (B e C), cujo modo de abordagem se limitou a uma terapêutica paliativa ou sintomática. Nos casos analisados, o hepatocarcinoma apresentou uma alta taxa de mortalidade e uma sobrevida média de apenas 11 meses. Verificou-se que os doentes submetidos a terapêuticas paliativas e sintomáticas são aquelas que tem menor tempo de sobrevida, enquanto que os submetidos a terapêuticas curativas apresentam hipóteses maiores de sobrevida. Não se encontrou uma correlação estatisticamente significativa entre o estadio Barcelona-Clínica Liver Cancer e o tratamento instituído e apesar de estar em aparente contradição com os dados apresentados, tal resulta da dimensão da amostra.

## Palavras-chave

Hepatocarcinoma, Hospital Amato Lusitano, terapêutica, estadiamento, sobrevida.

# Abstract

**Title:** Hepatocellular carcinoma - Experience in 5 years in Amato Lusitano Hospital - Castelo Branco

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma is one of the most common cancers worldwide, affecting 600,000 individuals per year. It is mainly caused by hepatitis B virus and C infection, followed by chronic alcoholism, aflatoxin infection and non alcoholic steatohepatitis. Screening is made by  $\alpha$ -fetoprotein levels and by abdominal ultrasound, and diagnosis is confirmed by computed tomography and magnetic resonance. The chosen treatment, based on the Barcelona-Clínic Liver Cancer staging system, may be curative (surgical resection, liver transplant, radiofrequency or percutaneous injection with ethanol), palliative (transarterial chemoembolization) or symptomatic.

**Objective:** To characterize clinically and pathologically a series of patients admitted and treated in the Amato Lusitano Hospital - Castelo Branco with the diagnosis of hepatocellular carcinoma between January 2008 and December 2012.

**Materials and Methods:** Retrospective study based on the clinical archive of 29 patients registered on the Amato Lusitano Hospital with the diagnosis of hepatocellular carcinoma between January 2008 and December 2012. The sex and prevalence, main causes, presence or absence of associated symptoms, clinical context and hepatic biochemistry, disease progression and therapy were evaluated. The statistic study of the data was performed with the SPSS program, version 19 (IBM, United States of America).

**Results:** 29 clinical files were analyzed, of which 93% were male with a median age of 67,4 years. Alcoholism was the main etiology found and the diagnosis of cirrhosis was confirmed in 89,3% of cases. 50% of patients presented associated symptoms (abdominal pain, ascitis, gastrointestinal bleeding, weight loss, nausea and vomiting, fatigue and anorexia), 75% had an elevated  $\alpha$ -fetoprotein, most were in stage Child-Pugh B (45,8%) and presented a MELD score between 10 and 19 (51,9%). 37% were in stage C of the BLCC classification and 11,1% were already in stage D. 20,7% of patients had curative treatment, 31% had palliative treatment and 48,3% had symptomatic treatment. During this period 82,8% of patients died, with a median survival of 11 months. There is a statistically significant correlation between median survival and the chosen therapy ( $p=0,002$ ).

**Discussion:** Even though the main cause of hepatocellular carcinoma is hepatitis B virus and C infection, in this retrospective study alcoholism was the main found cause, and most of the patients had a concomitant diagnosis of cirrhosis. Most of these patients presented clinical and liver function test abnormalities, and were already in an advanced

stage of the Barcelona-Clínica Liver Cancer staging system (B and C), which permit only a palliative or symptomatic therapy. In this series, HCC had a high mortality rate and a median survival of only 11 months. It was verified that patients who are indicated for curative therapies have bigger chances for survival. A statistically significant correlation between the Barcelona-Clínica Liver Cancer stage and the chosen treatment was not found, and although this contradicts the presented data this is due to the size of the sample.

## **Keywords**

Hepatocellular carcinoma, Hospital Amato Lusitano, therapy, staging, survival.

# Índice

Dedicatória .....	ii
Agradecimentos .....	iii
Pensamento .....	iv
Resumo .....	v
Palavras-chave .....	vi
Abstract.....	vii
Keywords.....	viii
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Acrónimos.....	xii
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivo geral .....	4
2. Materiais e Métodos .....	5
3. Resultados.....	6
3.1. Caracterização por sexo e idade dos doentes com diagnóstico de HCC .....	6
3.2. Principais etiologias do HCC .....	7
3.3. Quadro clínico e bioquímica hepática.....	7
3.4. Estadiamento do HCC.....	9
3.5. Estratégias terapêuticas utilizadas.....	10
3.6. Sobrevida.....	10
3.7. Relação entre sobrevida e terapêutica instituída. ....	11
Bibliografia .....	15

## Lista de Figuras

**Figura1** - Variação regional das taxas de incidência de HCC (idade padronizada). As taxas de incidência apresentadas são referentes a ambos os sexos e a todas as idades.

**Figura2** - Algoritmo de diagnóstico.

**Figura3** - Estadiamento BCLC e estratégias terapêuticas.

**Figura4** - Distribuição por sexo dos doentes com HCC (n=29).

**Figura5** - Distribuição por idade dos doentes com HCC(n=29).

**Figura6** - Principais etiologias do HCC (n=27).

**Figura7** - Diagnóstico de cirrose nos doentes com HCC (n=28).

**Figura8** - Valor da alfa-fetoproteína nos doentes com HCC (n=28). (AFP<6,66 ng/dL = valor normal; 6,66<AFP<400 ng/dL= valor elevado; AFP>400 ng/dL = Valor muito elevado)

**Figura9** - Score CHILD-Pugh (n=24)

**Figura10** - Score MELD (n=27)

**Figura11** - Score BCLC (n=27)

**Figura12** - Estratégia terapêutica utilizada (n=29).

**Figura13** - Tempo de sobrevida desde o diagnóstico (em meses) (n=29).

**Figura14** - Relação entre a sobrevida e tipo de tratamento instituído (em meses) (n=29).

## Lista de Tabelas

Tabela1 - Sinais e sintomas de doentes com HCC.

Tabela2 - Óbitos (n=29).

## Lista de Acrónimos

AASLD-American Association for the Study of Liver Diseases

AFP -  $\alpha$ -fetoproteína

BCLC - Barcelona-Clínic Liver Cancer

EASL - European Association for the Study of the Liver

HBV - Vírus da hepatite B

HCC - Hepatocarcinoma

HCV - Vírus da hepatite C

PEI - Injeção percutânea com etanol

PET - Tomografia por emissão de positrões

PS - performance status

RF - Radiofrequência

RMI - Ressonância magnética

TACE - Quimioembolização transarterial

TC - Tomografia computadorizada

# 1.Introdução

O Hepatocarcinoma (HCC) é um dos cancros mais comuns, atingindo cerca de 600.000 indivíduos por ano e correspondendo à terceira principal causa de morte por cancro no mundo (1). Apesar de em Portugal a incidência desta patologia ser baixa (1,1%) comparativamente com outros tipos de cancro, verificou-se que a mortalidade por HCC tem vindo a aumentar (2, 3).

A maioria dos casos ocorre na África Subariana e na Ásia Oriental, lugar onde se criam condições propícias ao desenvolvimento de doença hepática crónica, cirrose e consequentemente do hepatocarcinoma. São principalmente causados pelo elevado número de casos de hepatite B e C (Figura1) (4). Este tipo de carcinoma é mais comum nos homens do que nas mulheres, com uma relação de 3:1 e raramente ocorre antes dos 40 anos (4) (5).



**Figura1** - Variação regional das taxas de incidência de HCC (idade padronizada). As taxas de incidência apresentadas são referentes a ambos os sexos e a todas as idades. Adaptado de (2).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do HCC são a hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) (75% a 80% dos casos), doença alcoólica do fígado e esteato-hepatite não alcoólica. (4)

Habitualmente, começa por existir uma infeção por HBV, HCV ou carcinogénios ambientais que produzem uma sequência de alterações necroinflamatórias: hepatite, fibrose, cirrose, adenoma hepatocelular, evoluindo posteriormente para carcinoma hepatocelular (6, 7).

A causa mais frequente de carcinoma hepatocelular é a infeção pelo vírus da hepatite B. Esta infeção predomina em regiões endémicas, onde a transmissão é principalmente de mãe para filho (transmissão vertical), diferentemente das áreas de baixa incidência do HCC, onde os adultos são os mais atingidos e a infeção HBV se resolve espontaneamente em 90% dos casos (8). A forma mais eficaz de prevenir a infeção por HBV é a vacinação (1).

A infeção crónica por HCV é um importante fator de risco para o HCC (1), isto porque, assim que a cirrose esteja estabelecida, a evolução para o carcinoma hepatocelular acaba por

## Hepatocarcinoma - Experiência de 5 anos no Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco

ocorrer a uma taxa anual de 1 a 4% após cerca de 25 a 30 anos da infecção primária (9). Nos Estados Unidos da América a maior parte das infecções está associada ao uso de drogas intravenosas e relações sexuais desprotegidas, que representam cerca de 85% das infecções (10). Na Ásia e na África, a infecção por HCV está relacionada com esta forma de transmissão em apenas 20% dos casos (4).

A ingestão abusiva de álcool (> 50 a 70 g/dia) por períodos prolongados é também um fator de risco importante para doença hepática (cirrose) (1).

A aflotoxina é um hepatocarcinogénio poderoso e, em regiões onde a infecção pelo HBV é prevalente, leva a que estes fatores contribuam sinergicamente para o desenvolvimento de HCC (11).

Um outro fator de risco é a esteatose hepática não alcoólica, onde a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2 parecem estar fortemente associadas a esta patologia (4).

As causas menos comuns incluem hemocromatose hereditária, deficiência de  $\alpha$ -1 antitripsina, hepatite autoimune e algumas porfirias (1).

O rastreio do HCC é realizado através da  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) e da ecografia abdominal em intervalos repetidos de 6 a 12 meses para doentes de alto risco (12-14). No entanto a AFP tem baixa sensibilidade (25 a 65%) para a deteção do HCC (15).

O diagnóstico é confirmado por métodos de imagem através de TC ou RMI segundo as orientações recentes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (16, 17). Atualmente, a biópsia hepática é usada em casos mais específicos por apresentar várias complicações, como hemorragia ou maior risco de disseminação (2,7% em aproximadamente 17 meses) (ver Figura2) (12, 18).

Nos países desenvolvidos, o diagnóstico precoce do HCC é hoje possível em 30 a 60% dos casos, o que permite a aplicação de tratamentos que possam levar à cura (19).

A cintigrafia óssea pode ser utilizada para evidenciar metástases ósseas. As imagens por PET não conseguem precisar tumores em estadio precoce (19).

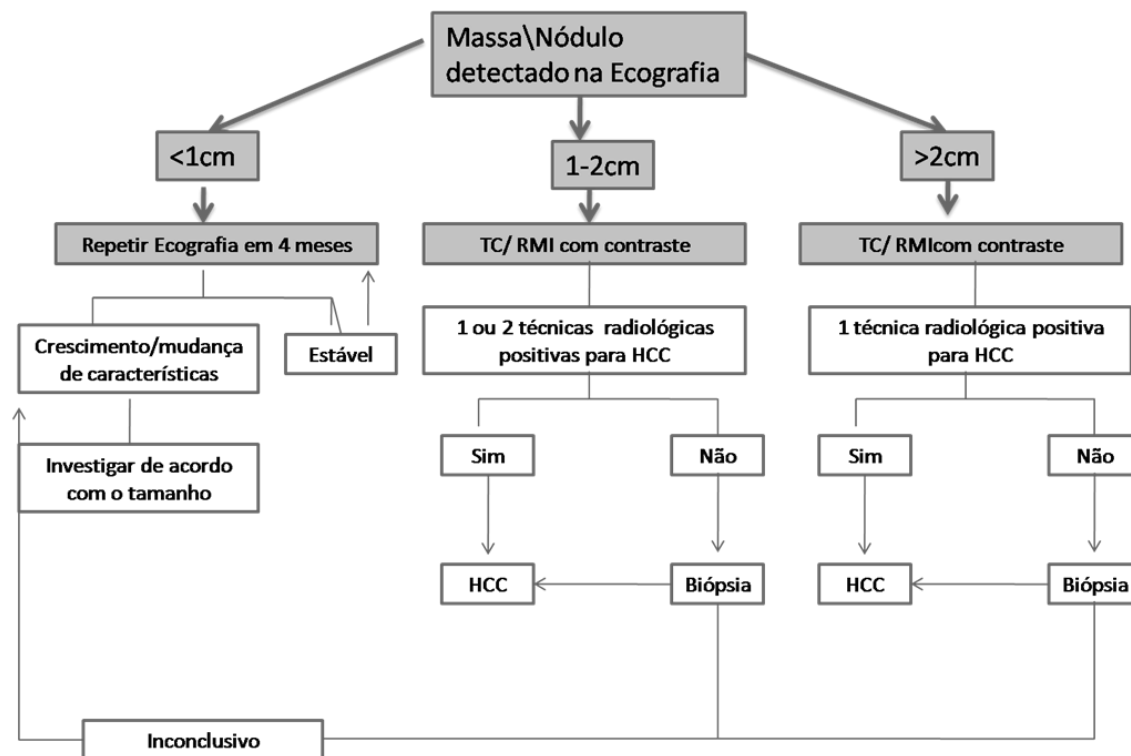


Figura2 - Algoritmo de diagnóstico do HCC. Adaptado de (19).

Embora em oncologia a classificação uniforme de tumores seja baseada no sistema TMN, no caso do carcinoma hepatocelular este sistema de estadiamento tem mostrado várias limitações (20). Atualmente o sistema de classificação mais usado é o BCLC (Barcelona-Clínica Liver Cancer) que visa correlacionar o estadiamento da doença com a estratégia de tratamento. A classificação BCLC divide os doentes com HCC em 5 estadios (0, A, B, C e D) consoante as variáveis de prognóstico pré-estabelecido. As modalidades terapêuticas são selecionadas para cada caso em função do estado, das comorbilidades, da idade e da vontade do doente. O prognóstico será uma consequência.

A previsão prognóstica é definida por variáveis relacionadas com o status do tumor (tamanho, número, invasão vascular, N1, M1), função hepática (Child-Pugh) e estado de saúde geral (ver figura3) (21-23).

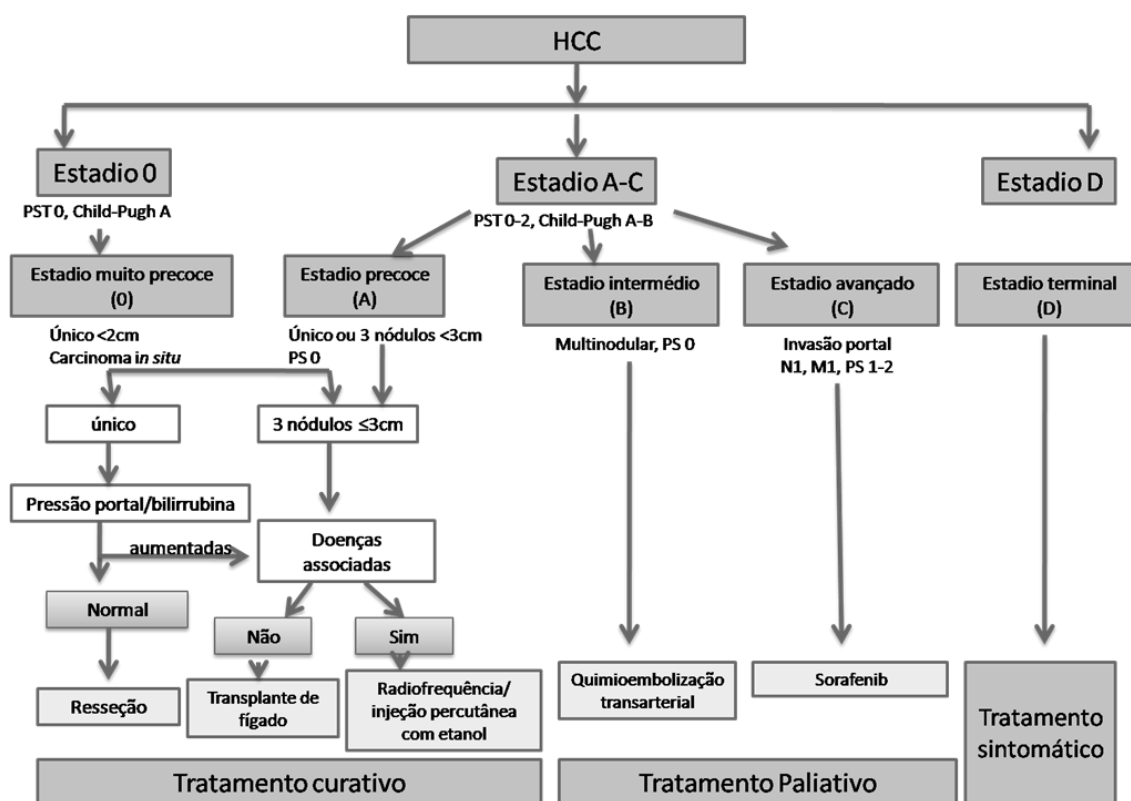


Figura3 - Estadiamento BCLC e estratégias terapêuticas. Adaptado de (19).

O tratamento é feito segundo o estadiamento BCLC. No tratamento curativo inclui-se a resseção cirúrgica, transplante hepático e radiofrequência (RF) ou injeção percutânea com etanol (PEI). O tratamento paliativo compreende o sorafenib e a quimioembolização transarterial (TACE). Existe ainda o tratamento sintomático para os estadios mais avançados (23).

A resseção cirúrgica é o principal tratamento do HCC, mas infelizmente está bastante limitada devido à sua elevada taxa de recorrência (até 70% em 5 anos) (19, 24). Teoricamente, o transplante pode curar em simultâneo o tumor e a cirrose subjacente, mas a escassez de doadores torna este tratamento difícil de aplicar (19). A TACE é caracterizada pela infusão intra-arterial de um agente citotóxico que provoca embolização dos vasos sanguíneos que alimentam o tumor conduzindo a fortes efeitos citotóxicos e isquémicos (19). O sorafenib é a terapia sistémica padrão para o HCC. O tratamento sintomático não pode ser esquecido, incluindo a gestão da dor, nutrição e apoio psicológico (19).

### 1.1. Objetivo geral

Esta dissertação de mestrado tem como objetivo principal caracterizar clínico-patologicamente todos os doentes admitidos e tratados no Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco com o diagnóstico de hepatocarcinoma, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012.

## 2. Materiais e Métodos

Este estudo incidiu sobre todos os utentes registados no Hospital Amato Lusitano com o diagnóstico de hepatocarcinoma, recorrendo-se ao arquivo clínico, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012 para a realização do estudo retrospectivo de uma série consecutiva de 29 doentes. Avaliou-se a prevalência por sexo e idades, as principais causas, a presença ou não de sintomas associados, quadro clínico e bioquímica hepática, a evolução da doença e a terapêutica instituída.

Começou-se por realizar uma revisão sistemática sobre o tema, consultando artigos, a partir dos quais foi possível identificar as variáveis relevantes para a caracterização clínico-patológica do HCC.

O tratamento estatístico dos dados foi realizado recorrendo ao programa SPSS versão 19 (IBM, Estados Unidos da América).

Todos os testes de hipóteses foram considerados significativos sempre que o respetivo valor de prova ( $p$ ) não excedeu o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Para a análise de sobrevivência global foi considerado o intervalo de tempo entre a data de diagnóstico e a data do óbito.

### 3. Resultados

Nos arquivos entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012 existem registados 29 casos de Hepatocarcinoma sendo que apenas estes foram considerados para o estudo realizado.

#### 3.1. Caracterização por sexo e idade dos doentes com diagnóstico de HCC

Após a avaliação dos resultados obtidos foi possível verificar que a maioria dos doentes com diagnóstico de hepatocarcinoma é do sexo masculino (93%) e a média das idades é de 67,4 anos (mínimo 40 e máximo de 84 anos).

A incidência permanece baixa entre os 40 e os 59 anos (24,1%), verificando-se um pico (44,8%) entre os 70 e os 79 anos de idade. A partir dos 80 anos, o número de casos volta a diminuir para os 10,3%.

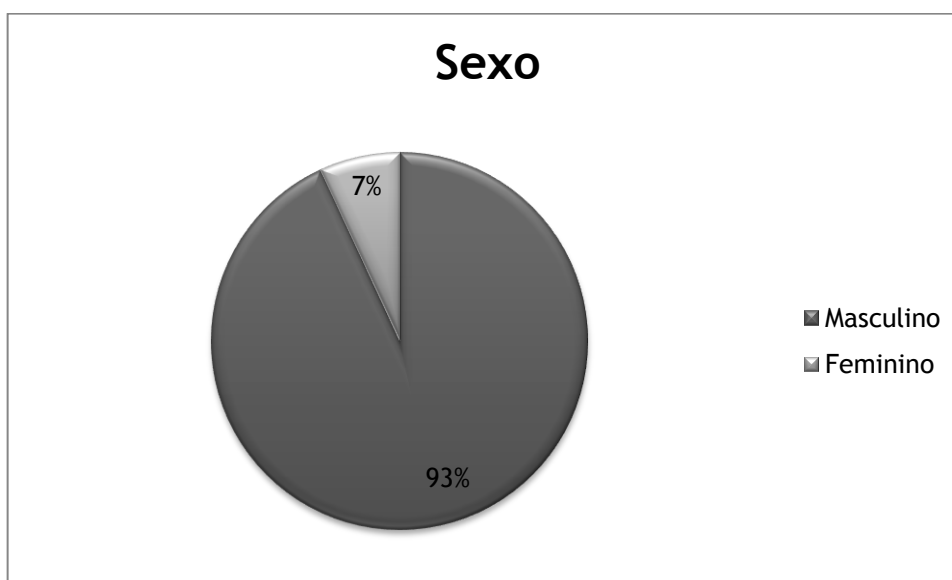


Figura4 - Distribuição por sexo dos doentes com HCC (n=29).

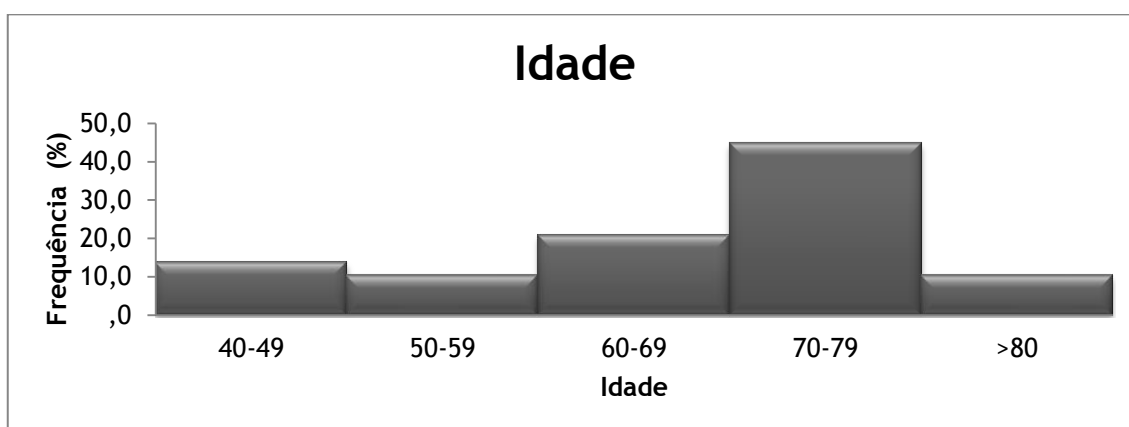


Figura5 - Distribuição por idade dos doentes com HCC (n=29).

### 3.2. Principais etiologias do HCC

O alcoolismo foi a principal etiologia encontrada para o HCC com uma percentagem de 63%. Os vírus (HCV e HBV) foram referenciados em 15,8% dos casos. A associação entre álcool e vírus correspondeu a 15,8%. Em 2 doentes não foi possível avaliar a etiologia.

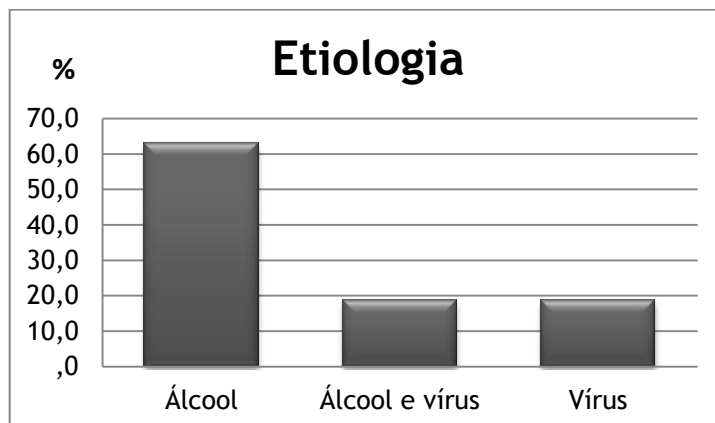


Figura6 - Principais etiologias do HCC (n=27).

O diagnóstico de cirrose foi firmado em 89,3% dos doentes e apenas 10,7% não apresentaram cirrose. Num dos doentes não foi possível verificar a existência ou não deste parâmetro.

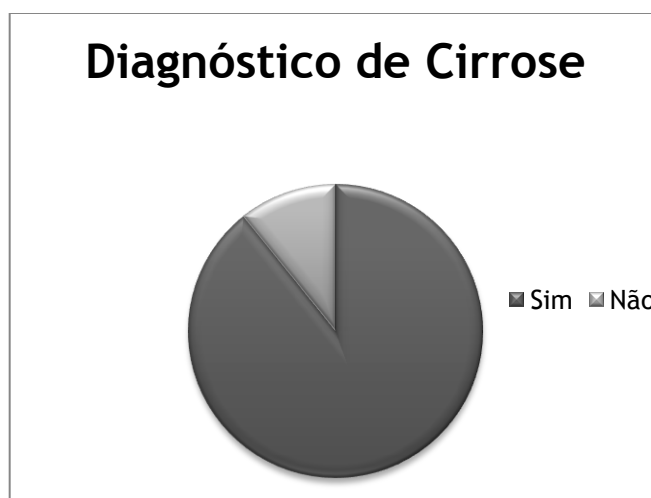


Figura7 - Diagnóstico de cirrose nos doentes com HCC (n=28).

### 3.3. Quadro clínico e bioquímica hepática

De acordo com os processos clínicos individuais verificou-se que 50% dos doentes apresentou sintomas (n = 28), outros 50% não referenciaram sinais ou sintomas ou não tinham informação disponível. Dor abdominal (31,58%), ascite (21,05%) e perdas sanguíneas gastrointestinais (hematemeses/melenas/hematoquézias) (21,05%) representaram os principais sinais e sintomas apresentados. A perda ponderal ocorreu em 10,53% dos doentes, tal como anorexia e astenia. Náuseas e vômitos foram sentidos por 10,53% dos doentes.

Tabela1 - Sinais e sintomas de doentes com HCC.

Sinais e Sintomas	Frequência (%)
Dor Abdominal	31,58
Ascite	21,05
Perda Ponderal	10,53
Hematemeses / Melenas / Hematoquézias	21,05
Náuseas e Vômitos	5,26
Astenia e Anorexia	10,53

A bioquímica hepática encontrava-se alterada na maioria dos doentes. 75% destes apresentavam um valor de AFP elevado (6,66-400 ng/dL) ou muito elevado (>400 ng/dL), no entanto, 25% dos doentes não apresentaram alterações neste parâmetro. Estas informações não estavam disponíveis no processo individual de um dos pacientes.

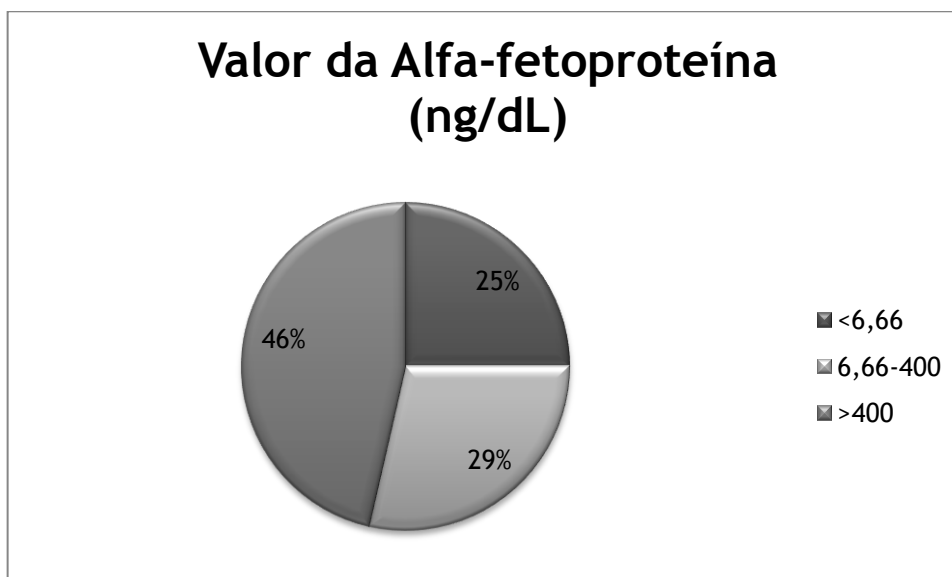


Figura8 - Valor da AFP nos doentes com HCC (n=28). (AFP<6,66 ng/dL = valor normal; 6,66<AFP<400 ng/dL= valor elevado; AFP>400 ng/dL = valor muito elevado).

Quanto ao score CHILD-Pugh foi possível verificar que 45,8% dos doentes com HCC se encontrava no CHILD-Pugh B (45,8%), enquanto que 41,7% dos doentes se enquadrava no CHILD-Pugh A.

Apenas 12,5% dos doentes apresentavam um CHILD-Pugh C. Não se encontrou informação suficiente em cinco dos processos individuais dos doentes.

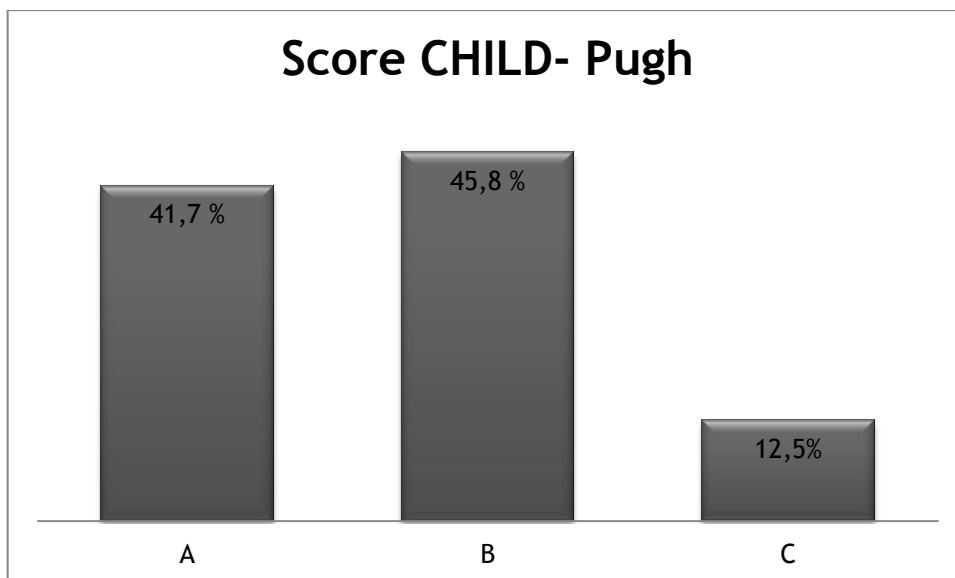


Figura9 - Score CHILD-Pugh (n=24).

Segundo a análise verificou-se que a maioria dos doentes apresentava um score MELD entre os 10 e os 19 (51,9%). 40,7% dos doentes apresentaram um score MELD inferior a 10 e 7,4% superior ou igual 20. Não foi possível encontrar informação em dois dos registos.

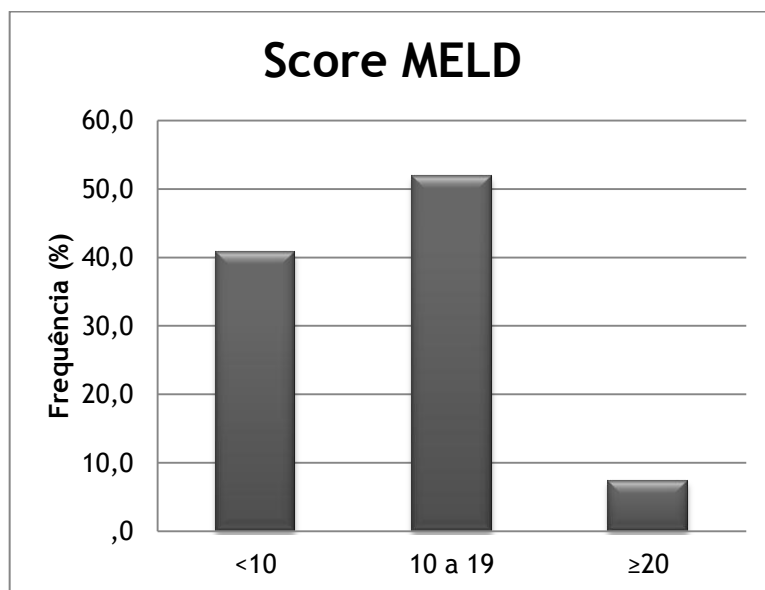


Figura10 - Score MELD (n=27).

### 3.4. Estadiamento do HCC

Segundo a classificação BCLC foi possível verificar que o maior número de doentes se enquadravam no estadio C (37% dos casos), seguido logo pelo estadio B com 29,6%. Apenas uma minoria (22,2%) se encontrava em estadios para tratamento curativo (estádio 0 com 7,4% e A com 14,8%). 11,1% dos doentes encontrava-se já no estadio BCLC - D. Em dois doentes não se encontrou informação que permitisse o estadiamento por este score.

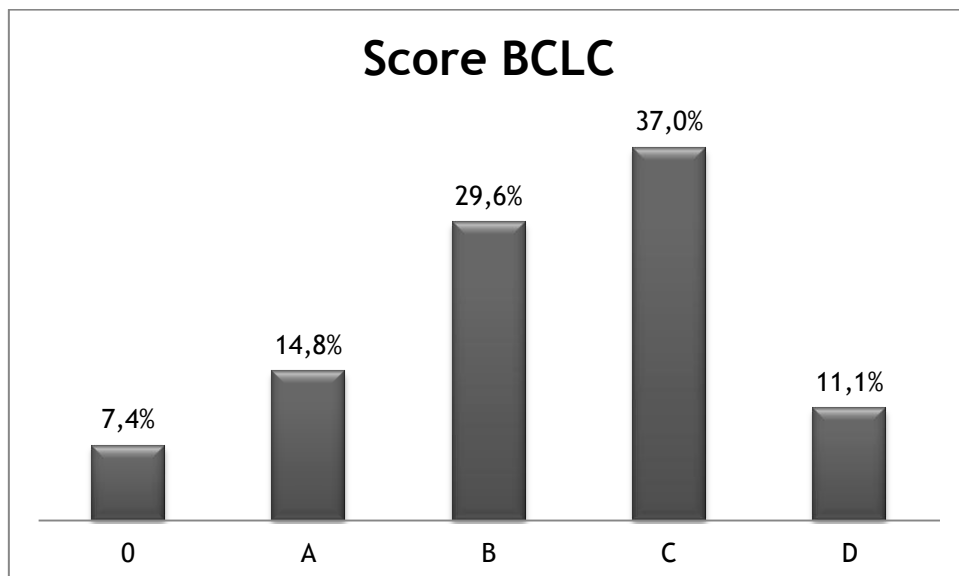


Figura11 - Score BCLC (n=27).

### 3.5. Estratégias terapêuticas utilizadas

Relativamente ao tratamento destes 29 doentes com diagnóstico de HCC, 20,7% (6 doentes) foram propostos para tratamento de intenção curativa (resseção cirúrgica, RF ou transplante). O tratamento paliativo (TACE ou sorafenib) foi considerado em 31% dos casos e o tratamento sintomático foi o mais adotado, representando 48,3% dos casos.

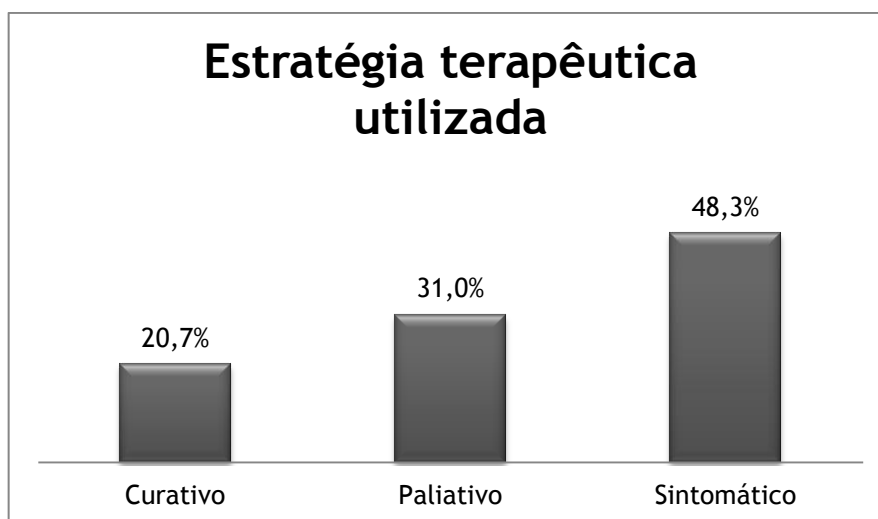


Figura12 - Estratégia terapêutica utilizada (n=29).

### 3.6. Sobrevida

Dos doentes diagnosticados com HCC, 24 acabaram por falecer (82,8%) durante o período analisado no estudo e apenas 17,2% sobreviveu.

Tabela2 - Óbitos (n=29).

Óbitos	Frequência (%)
Sim	82,8
Não	17,2

Dos doentes que não sobreviveram, o tempo decorrido em meses, desde o diagnóstico até à sua morte variou entre os 0 e os 39 meses. O tempo de sobrevida de 10,3% dos doentes não excedeu um mês e a maioria (68,9%) não sobreviveu 12 meses. Apenas 24,1% dos casos apresentou mais de 18 meses de vida após o diagnóstico. A sobrevida média foi de 11 meses.

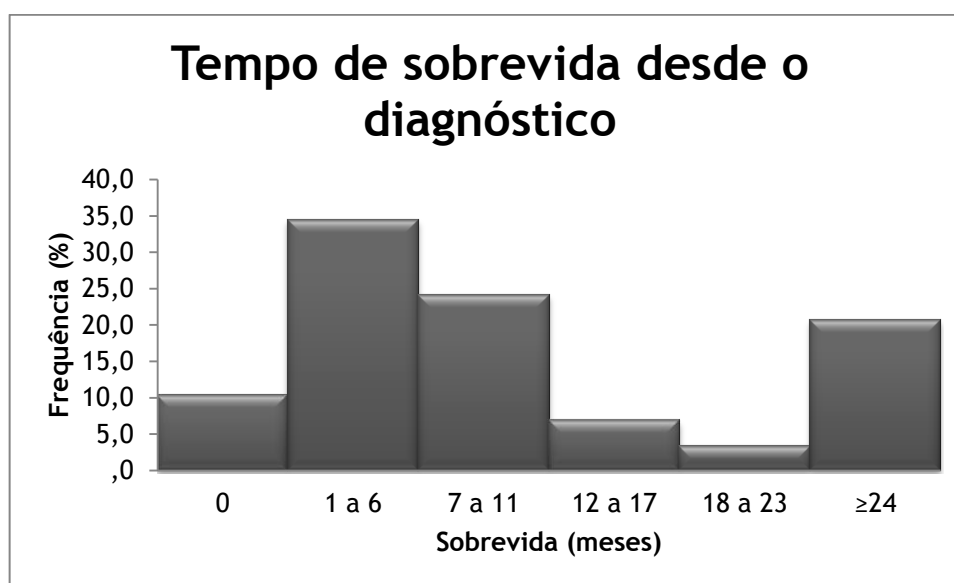


Figura13 - Tempo de sobrevida desde o diagnóstico (em meses) (n=29).

### 3.7. Relação entre sobrevida e terapêutica instituída.

Existe uma relação estatisticamente muito significativa entre o tipo de terapêutica instituída e a sobrevida dos doentes com HCC ( $p=0,002$ ). Como se pode observar pela figura14, 100% dos doentes a quem foi instituída apenas terapêutica sintomática faleceram em menos de um mês. Entre os doentes cuja sobrevida variou entre os 12 e os 17 meses, 50% foram submetidos a tratamento paliativo e outros 50% a tratamento curativo. 83% dos doentes que foram tratados de forma curativa tiveram uma sobrevida superior a 24 meses. Há ainda que referenciar que 100% dos doentes com sobrevida entre os 18 e os 23 meses foram submetidos a tratamento paliativo.

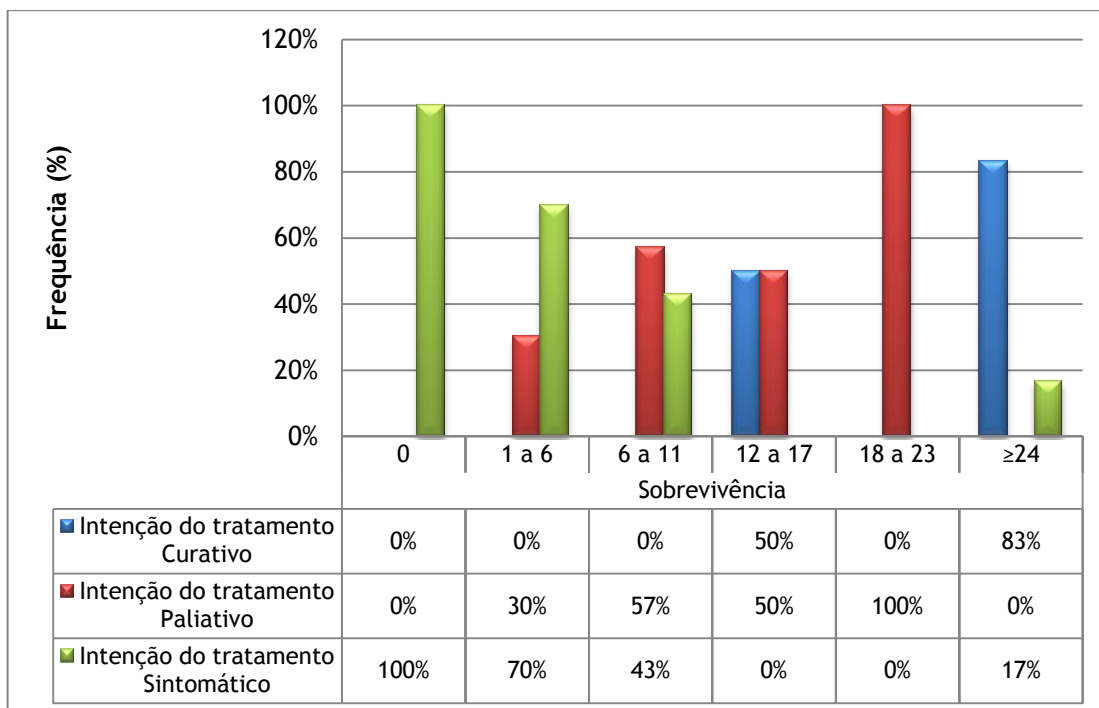


Figura14 - Relação entre sobrevida e tipo de tratamento instituído (em meses) (n=29).

Não se encontrou nenhuma relação com significância estatística entre o tipo de tratamento instituído e o estadio BCLC ( $p=0,091$ ); sobrevida e estadio BCLC ( $p = 0,91$ ); sexo e sobrevida ( $p =0,848$ ); diagnóstico de cirrose e AFP ( $p=0,216$ ); sobrevida e sinais e sintomas associados ( $p=0,335$ ); diagnóstico de cirrose e sobrevida ( $p=0,752$ ); sobrevida e score CHILD ( $p=0,434$ ); sobrevida e score BCLC ( $p=0,91$ ).

## 4. Discussão

De acordo com os dados recolhidos nos registos do Hospital Amato Lusitano de Castelo Branco sobre os doentes diagnosticados com HCC entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012, foi possível estudar-se a prevalência por sexo e idades, as principais causas, a presença ou não de sintomas associados, quadro clínico e bioquímica hepática, a evolução da doença e a terapêutica instituída.

Segundo este estudo retrospectivo pode concluir-se que o HCC é mais comum no sexo masculino (93%), à semelhança do que se verifica no resto do mundo (4) e que a incidência parece aumentar com a idade até aos 79 anos com um pico entre os 70 e os 79 anos de idade (44,8%), voltando a diminuir após os 80 anos. A média das idades é de 67,4 anos.

Apesar de as infeções crónicas por HBV e HCV serem a principal causa mundial de HCC, neste estudo o alcoolismo mostrou-se a causa mais frequente (63%), seguido pela infeção crónica por HCV e HBV (18,5% dos doentes) (4).

Nos Estados Unidos da América e na Europa a principal causa de morte em doentes cirróticos é o HCC, sendo que tal também se verificou neste estudo, onde o diagnóstico de cirrose foi firmado em 89,3% dos doentes (3).

Cerca de 50% dos doentes apresentaram sinais ou sintomas, de entre os quais se destacaram dor abdominal (31,58%), ascite (21,05%) e perdas sanguíneas gastrointestinais (hematemese/melenas/hematoquezias) (21,05%).

No que se refere à avaliação laboratorial, verificou-se que a maioria dos doentes apresentou um valor de AFP elevado ou muito elevado e apenas 25% apresentaram um valor normal. A maioria dos doentes (45,8%) apresentou uma sobrevida em 1 ano de cerca de 81% e em 2 anos de 57%. 41,7% dos doentes foram englobados no CHILD-Pugh A.

Dos doentes da amostra, 51,9% apresentou um risco de 27% de vir a falecer em 3 meses (score MELD-10-19).

Aplicando a estratificação pelo BCLC a maior parte dos doentes encontrava-se no estadio B e C sendo tratados de forma paliativa (TACE ou sorafenib) ou sintomática. Apenas 22,2% se encontravam em estadios que permitiram o tratamento curativo.

A principal terapêutica adotada correspondeu ao tratamento sintomática (48,3%) seguido pelo tratamento paliativo (TACE ou sorafenib), que foi efetuada em 31% dos casos. Os tratamentos de intenção curativa como resseção cirúrgica, RF ou transplante foram propostos numa minoria dos casos (apenas 20,7%).

A média de sobrevida após o diagnóstico correspondeu apenas a 11 meses. Durante o período deste estudo retrospectivo faleceram 82,8% dos doentes, evidenciando a alta taxa de mortalidade associada a esta patologia. Realce-se ainda que 68,9% dos doentes faleceram no primeiro ano após o diagnóstico e apenas 24,1% dos doentes apresentou mais de 18 meses de vida após o diagnóstico da doença.

É possível estabelecer uma relação estatística muito significativa ( $p=0,002$ ) entre o tipo de terapêutica instituída e o tempo de sobrevida. Os doentes submetidos a terapêuticas

## Hepatocarcinoma - Experiência de 5 anos no Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco

paliativas e sintomáticas foram aqueles que tiveram menor tempo de sobrevida, enquanto que os submetidos a terapêuticas curativas apresentaram probabilidades de maior sobrevida.

Dos doentes que sobreviveram para além dos 2 anos, 83% foram submetidos a terapêutica curativa e a baixa percentagem de doentes tratados com intenção curativa que sobreviveram apenas 12 a 17 meses (como mostra a figura 14) está enviesada pelo facto de neste grupo estar integrado um doente que faleceu por complicações precoces do transplante hepático, antes do primeiro mês.

Não se encontrou uma correlação estatística significativa entre estadió BCLC e o tratamento instituído, contrariando a abordagem citada anteriormente. Tal facto pode ser justificado pela dimensão da amostra.

Tendo em conta as elevadas taxas de mortalidade associadas aos tratamentos não curativos, considera-se premente a sensibilização global para esta patologia de modo a que o diagnóstico mais precoce seja possível e provavelmente melhorar o seu prognóstico.

Este estudo apresenta várias limitações. Uma delas prende-se com o facto de ser utilizada uma pequena amostra para o estudo, apenas 29 doentes, pelo que se sugere a reprodução deste estudo retrospectivo incluindo um maior número de doentes. Outra grande limitação prende-se com o facto de os processos estarem incompletos, terem frequentemente informação insuficiente, principalmente nos dados laboratoriais. Por outro lado o facto de os processos não estarem totalmente em formato digital tornou-se também uma barreira ao estudo.

## Bibliografia

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
2. Gomes MA, Priolli DG, Tralhao JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992). 2013;59(5):514-24.
3. Hugo Pinto Marques VR, Fernando José Oliveira, J. Costa Maia, Eduardo Barroso. Transplantação hepática por hepatocarcinoma - Experiência nacional. *Revista Portuguesa de Cirurgia*. 2007;Nº1:15 - 24.
4. McKillop IH, Moran DM, Jin X, Koniaris LG. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *The Journal of surgical research*. 2006;136(1):125-35.
5. Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology*. 2002;181-182:35-8.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
7. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2000;32(1 Suppl):225-37.
8. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology*. 2002;155(4):323-31.
9. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;34(4 Pt 1):809-16.
10. Ali A, Zein NN. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2005;72(11):1005-8, 10-4, 16 passim.
11. el-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease*. 2001;5(1):87-107, vi.
12. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;42(5):1208-36.
13. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2004;130(7):417-22.
14. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1752-63.
15. Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Serum alpha-fetoprotein levels and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(12):2452-6.
16. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *Journal of computer assisted tomography*. 2001;25(3):327-36.

## Hepatocarcinoma - Experiência de 5 anos no Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco

17. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2011;53(3):1020-2.
18. 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(11):1592-6.
19. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43.
20. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1998;27(6):1572-7.
21. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2010;51(4):1274-83.
22. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*. 1999;19(3):329-38.
23. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003;52 Suppl 3:iii1-8.
24. Worns MA, Galle PR. Future perspectives in hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010;42 Suppl 3:S302-9.