



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Carcinoma Hepatocelular e Trombose da Veia Porta: Opções terapêuticas?

Joana Catarina Nunes Gonçalves

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

Orientador: Dr. Pedro Silva-Vaz

Covilhã, abril de 2018

Dedicatória

“E me acreditem, não nego,
Chorei com pena e saudade
 Daquele pintinho cego
 Que não via a claridade
Do sol que ilumina o dia,
Que dá vida a todos nós,
 E entanto me conhecia
 E era feliz quando ouvia
O timbre da minha voz.”

(Mariano Olegário)

Agradecimentos

Ao Doutor Pedro Silva-Vaz, agradeço toda a colaboração e exigência para que pudesse elaborar da melhor maneira esta dissertação.

À Administração do Centro Hospital Lisboa Norte, EPE-Hsm, ao departamento de relatórios clínicos, serviço de Gastreenterologia e a todos os envolvidos, por corresponderem ao meu pedido de acesso ao Caso Clínico, cerne da minha dissertação.

Ao Doutor António Mendes e Andrew Winter, agradeço toda a colaboração na etapa inicial desta longa caminhada, sem a qual não teria sido possível o meu término hoje.

Aos meus amigos e Doutores João Gago e António Paiva, a imprescindível ajuda neste que foi o percurso mais marcante da minha vida.

Ao companheirismo e compreensão das minha amigas e colegas de casa, Joana Figueiredo, Mariana Correia e Patrícia Costa o meu muito obrigada.

Às minhas amigas e colegas de curso Rita Ferreira e Catarina Almeida pela cumplicidade, desde sempre neste percurso.

Aos meus amigos, os de infância, os de agora e os que vão ficar para sempre pela motivação, e tolerância nos momentos essenciais.

Aos meus tios e primos, que são para sempre a minha segunda casa.

Aos meus avós, a quem devo toda a gratidão e respeito.

Por fim, agradeço com todo o meu coração aos meus pais e irmã, pelo amor e apoio incondicional em todas e quaisquer circunstâncias. Pelo melhor exemplo de vida que poderia ter tido.

Resumo

Introdução: O carcinoma hepatocelular é o sexto cancro mais comum do mundo, ocorrendo predominantemente em doentes com cirrose hepática. A trombose da veia porta é uma complicação comum do carcinoma hepatocelular, estando associada a um prognóstico mais reservado. Pretendeu-se, partindo de um caso clínico, realizar uma revisão da literatura sobre as opções terapêuticas do carcinoma hepatocelular associado a trombose da veia porta.

Material e Métodos: Pesquisa de artigos no motor de busca *Pubmed*, em língua inglesa, que incluíram uma análise de pelo menos dois dos seguintes termos: “carcinoma hepatocelular” AND “trombose da veia porta” AND “tratamento” AND “resseção cirúrgica” AND “sobrevida global”.

Resultados: A análise da literatura perscrutada revelou o tratamento sistémico sob a forma de sorafenib, a terapia recomendada para doentes com carcinoma hepatocelular com trombose da veia porta. Estão descritas outras opções terapêuticas que podem ser usadas em doentes selecionados, nomeadamente a quimioembolização transarterial, a radioembolização transarterial, a resseção cirúrgica e terapias combinadas.

Conclusões: Os estudos sugerem várias opções terapêuticas aplicáveis a doentes que não são candidatos cirúrgicos, incluindo sorafenib sistémico, quimioembolização transarterial e a radioembolização transarterial. A evidência atual demonstrou excelente segurança, tolerabilidade e aumento de sobrevida, nos doentes submetidos a radioembolização transarterial. No entanto, são necessários mais estudos de carácter prospetivo, aleatorizado e controlado que consubstanciem o referido.

Palavras-chave

Carcinoma hepatocelular, Trombose da veia porta, Fígado, Tratamento.

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma is the sixth most common cancer in the world, occurring predominantly in patients with cirrhosis. Portal vein thrombosis is a common complication of hepatocellular carcinoma, which leads with a poor prognosis. The main purpose was to review the literature on the treatment options of the patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis, with special focus on the description of a real clinical case.

Material and Methods: Pubmed search of several articles, written in English, which include an analysis of at least two of the following terms: "hepatocellular carcinoma", "portal vein thrombosis", "treatment", "surgical resection" and "overall survival".

Results: The literature review revealed systemic treatment in the form of sorafenib, is the recommended therapy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. Other options are described. It has been found therapies that may be used in selected patients, which are transarterial chemoembolization, transarterial radioembolization, surgical resection and combined therapies.

Conclusions: Studies suggest several therapies applicable to patients who are not surgical candidates, including systemic sorafenib, transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization. Current evidence has demonstrated excelente safety, tolerability and increased survival in patients undergoing transarterial radioembolization. However, further prospective, randomized, and controlled studies are needed to overcome the limitations of existing publications.

Keywords

Hepatocelular carcinoma, Portal Vein thrombosis, Liver, Treatment.

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Acrónimos	ix
1. Introdução	1
1.1 Objetivo	2
2. Metodologia	3
3. Caso Clínico	4
4. Carcinoma Hepatocelular	6
4.1 Definição	6
4.2 Epidemiologia	6
4.3 Fisiopatologia	6
4.4 Etiologia e fatores de risco	8
5. Apresentação do Carcinoma Hepatocelular	10
5.1 Clínica	10
5.2 Diagnóstico	11
5.3. Estadiamento	13
6. Trombose da Veia Porta	18
6.1 Fisiopatologia	19
6.2 Prognóstico da TVP no CHC	20
7. CHC e TVP: Opções Terapêuticas	21
7.1 Terapia Sistêmica	22
7.2 Quimioembolização Transarterial	23
7.3 Quimioterapia de infusão arterial hepática	25
7.4 Radioterapia Externa	25
7.5 Radioembolização Transarterial ou Radioterapia Interna Seletiva	26
7.6 Procedimento Cirúrgico	27
7.7 <i>Stent</i> da Veia Porta	28
7.8 Terapias Combinadas	29
8. Discussão	32
Referências Bibliográficas	36

Lista de Figuras

Figura 1. Mecanismos e eventos moleculares da hepatocarcinogénese	8
Figura 2. Algoritmo de diagnóstico do CHC	13
Figura 3. Estratégia de tratamento do CHC segundo o sistema de estadiamento do BCLC	22

Lista de Tabelas

Tabela 1. Incidência do CHC em pacientes portadores de Doença Hepática Cônica	9
Tabela 2. Classificação de BCLC	14
Tabela 3. <i>Performance Status</i>	14
Tabela 4. Classificação de Child-Pugh	14
Tabela 5. Classificação clínica - TNM	15
Tabela 6. Estadiamento TNM	16
Tabela 7. Sistema Okuda para o estadiamento do CHC	16
Tabela 8. Classificação de CLIP	17
Tabela 9. Sistema de Classificação TTVP, desenvolvido e proposto pelo Grupo de Estudo de CHC do Japão	21
Tabela 10. Sistema de Classificação TTVP na China, 2007	21
Tabela 11. Opções de tratamento para o CHC com TVP	29
Tabela 12. Opções de Terapias Combinadas para o CHC com TVP	31
Tabela 13. Classificação de Child-Pugh aplicada ao caso clínico no diagnóstico	32
Tabela 14. Classificação de CLIP aplicada ao caso clínico no diagnóstico	33
Tabela 15. Classificação de Child-Pugh aplicada ao caso clínico no regresso ao Serviço de Urgência	33

Lista de Acrónimos

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AFP	Alfa feto proteína
AFB1	Aflatoxina B1
Ac anti-HBc	Anticorpo total (IgM e IgG) para o Antígeno HBc
Ac anti-HBe	Anticorpo para o Antígeno HBe
Ag HBs	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CHC	Carcinoma hepatocelular
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program</i>
DHC	Doença Hepática Crónica
EASL	<i>European Association of the Study of Liver</i>
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama Glutamil Transferase
INR	Razão normalizada internacional
IFN γ	Interferão gama
LDH	Lactato desidrogenase
NO	Óxido nítrico
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PS	<i>Performance Status</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
RT	Radioterapia externa
SIRT	Radioterapia interna seletiva
TACE	Quimioembolização transarterial
TARE	Radioembolização transarterial
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
TP	Tempo de protrombina
TVP	Trombose da veia porta
TTVP	Trombose tumoral da veia porta
VEGF	Fator de crescimento endotelial
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

1. Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário do fígado mais frequente, desenvolvendo-se geralmente, num contexto de doença hepática crónica, sendo uma das principais causas de morte relacionadas com o cancro em todo o mundo (1). Pode originar-se devido a infeção crónica pelo vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), cirrose de qualquer causa, exposição dietética à aflatoxina B1 (AFB1), síndrome metabólica e hemocromatose hereditária, desenvolvendo-se também na ausência de quaisquer fatores de risco conhecidos (2).

A trombose da veia porta (TVP), descrita em 1869 por Stewart *et al.*, caracteriza-se por uma obstrução venosa portal devido a um coágulo sanguíneo (3). Embora seja uma complicação comum do CHC, está associada a um mau prognóstico. Estima-se que aproximadamente 10-40% dos doentes com CHC tenham TVP no diagnóstico, assim como, 35-44% seja encontrada em autópsias ou aquando do transplante hepático (4). Quando a TVP no diagnóstico está presente existe um maior risco de doença metastática, menos opções terapêuticas e uma menor taxa de sobrevida. A sobrevida global dos doentes com TVP submetidos apenas a cuidados de suporte é de dois a quatro meses, enquanto que, em doentes sem TVP é de 10 a 24 meses (5). Um trombo envolvendo a veia porta apresenta um pior prognóstico quando comparado ao que envolve apenas um dos seus ramos (6).

Uma vez que o CHC é frequentemente diagnosticado numa fase avançada, quer devido à ausência de sintomas patognomónicos, quer à presença da grande reserva funcional hepática, muitos doentes são apenas candidatos a tratamentos paliativos (6).

Em doentes com CHC e TVP, o transplante hepático é geralmente contraindicado, devido às altas taxas de recidiva e a ressecção cirúrgica é tecnicamente inviável, estando associada a piores resultados. O grupo de Barcelona *Clinic Liver Cancer* (BCLC) não recomenda a ressecção cirúrgica neste subgrupo de doentes, mas antes, o tratamento sistémico com sorafenib. Este foi o primeiro agente sistémico recomendado para o CHC irresssecável, incluindo doentes com TVP e é, atualmente, a indicação quer da *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD), quer da *European Association for Study of the Liver* (EASL). A quimioembolização transarterial (TACE) é tradicionalmente considerada contraindicada nos casos de TVP devido ao risco de precipitar necrose hepática e agravar a função hepática pelo seu efeito embólico. No entanto, vários estudos com doentes selecionados, demonstram segurança com melhoria da sobrevida global (7). A radioembolização transarterial (TARE) ou radioterapia interna seletiva (SIRT), tem vindo a ser descrita, neste subgrupo de doentes, como um tratamento eventualmente promissor.

1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é a revisão da literatura acerca das abordagens terapêuticas do CHC diagnosticado com TVP tendo como base a descrição de um caso clínico.

2. Metodologia

Descrição do caso clínico, ponto de partida para a realização desta dissertação.

Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE (PubMed) utilizando os termos “*hepatocelular carcinoma*” AND “*portal vein thrombosis*” AND “*therapeutic*” AND “*surgical resection*” AND “*overall survival*”. A seleção dos artigos foi baseada nos seguintes critérios:

1. Revisões sistemáticas, com carácter qualitativo ou quantitativo de estudos aleatorizados e controlados; podem ainda incluir estudos prospetivos não-aleatorizados e/ou casos controlo e meta-análises.
2. Publicações com uma análise centrada em pelo menos dois dos seguintes *outcomes*: TVP em doentes com CHC, tratamento, contraindicações à terapêutica, taxa de sobrevida global.

Revisões sistemáticas redigidas em língua inglesa, com data posterior a 2012 (inclusive);

3. Caso Clínico

J.C.G.N, homem, 54 anos de idade, casado, coordenador de empresa de transporte público de passageiros, natural de E, residente em Lisboa, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Santa Maria, CHLN, no dia 19/01/2011 por queixas de dor abdominal tipo moínha com agravamento progressivo, localizada no hipocôndrio/flanco direitos, com irradiação dorsal, acompanhada de distensão abdominal, com três dias de evolução. Referia também dois episódios de vômitos e obstipação de igual período de evolução.

Antecedentes pessoais de hepatite B crónica, com cerca de 30 anos de diagnóstico, sem seguimento e sem instituição de terapia antiviral prévia. Negava hábitos etanólicos. Hipertensão arterial controlada com antihipertensor (ramipril). Sem antecedentes familiares de relevo. Em março de 2010, na sequência de internamento por dor abdominal difusa, realizou ecografia abdominal que revelou nódulo hepático hiperecogénico regular de 1,4cm no lobo direito, interpretado como provável hemangioma, restante parênquima sem outras alterações, de contornos regulares, não tendo realizado investigação complementar.

Ao exame objetivo apresentava-se consciente, colaborante, e orientado no tempo e no espaço; eupneico em ar ambiente, apirético, com auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações; abdómen distendido, sem dor à palpação superficial ou profunda, com sinal da onda positivo; sem edema dos membros inferiores.

Os sinais vitais encontravam-se dentro dos valores normais: pressão arterial (PA) de 136/76mmHg e frequência cardíaca (FC) de 81bpm. Era descrito um peso de 86,8kg e uma altura de 1,70m.

O estudo analítico revelou: aspartato aminotransferase (AST) de 132U/L (≤ 38 U/L); alanina aminotransferase (ALT) de 145U/L (≤ 41 U/L); fosfatase alcalina (FA) de 723U/L (≤ 117 U/L); gama glutamil transpeptidase (GGT) de 1187U/L (11 a 49U/L); leucócitos de $7,4 \times 10^9/L$ ($4,3$ a $10,8 \times 10^9/L$), bilirrubina total de 0,8mg/dL (0 a 1,0mg/dL); albumina de 3,3g/dL (3,5 a 5,0g/dL) e a razão normalizada internacional (INR) de 1,09 (próximo de 1). A ecografia revelou um fígado de contornos irregulares, de parênquima heterogéneo e, no lobo direito, dois nódulos hiperecogéneos, de 7cm e 1,5cm; aspetos sugestivos de carcinoma hepatocelular ou secundarização; trombose do ramo direito da veia porta; esplenomegalia e derrame peritoneal e colelitíase.

Foi contactado o Serviço de Gastrenterologia/Hepatologia onde ficou internado. Neste serviço realizou avaliação analítica complementar da qual se destacava: Ag HBs reativo; Anti-HBc reativo e Anti-HBe reativo; carga viral VHB 5878UI (log 3.77); VIH e VHC eram negativos; a cinética do ferro encontrava-se normal; alfa fetoproteína (AFP) de 52.509ng/mL (< 10 ng/mL);

as provas de função tiroideia eram normais. Foi submetido a paracentese diagnóstica sem evidência de peritonite bacteriana espontânea. A endoscopia digestiva alta demonstrou presença de grandes varizes esofágicas e gástricas e gastropatia hipertensiva portal ligeira. A tomografia computadorizada (TC) toracoabdominopélvica revelou hepatomegalia com contornos irregulares, confirmando-se a presença de várias lesões focais de natureza sólida, localizadas sobretudo no lobo direito, havendo invasão do ramo direito da veia porta com um trombo expansivo no interior, bem como, provável trombo no segmento extra-hepático da veia porta. Portanto, CHC em estadio C, em doente com cirrose hepática *Child-Pugh* B (7 pontos) e estadio funcional ECOG 1. Nove dias após o internamento teve alta clinicamente estabilizado. Em reunião de decisão terapêutica multidisciplinar foi decidido “sem indicação para terapêutica cirúrgica ou radiológica, para otimização da terapêutica somática (controlo de dor) e terapia oral com sorafenib” que iniciou sete dias após a alta.

Durante o internamento foram estabelecidos os seguintes diagnósticos: cirrose hepática associada a VHB *Child-Pugh* B; carcinoma hepatocelular multicêntrico estadio C ECOG 1; trombose do ramo direito da veia porta; hipertensão portal; varizes esofágicas grandes, variz gástrica GOV II; bócio multinodular; HTA (medicada e controlada) e colelitíase.

Aproximadamente um mês após a alta, deu entrada no Serviço de Urgência, por icterícia com alteração do estado de consciência (desorientação) com um dia de evolução e tremores das extremidades. Sem febre, dor abdominal, obstipação ou vômitos. O abdómen era globoso, relativamente depressível e indolor à palpação, sem defesa ou reação peritoneal, mas com ascite. Os membros inferiores apresentavam edema bilateral, com sinal de *godet* positivo até ambos os joelhos. Os sinais vitais eram descritos como dentro dos parâmetros normais: apirético, PA: 112/67mmHg, FC: 94bpm com pulso rítmico, com uma Escala de Glasgow de 14 pontos, eletrocardiograma apresentava ritmo sinusal e sem sinais de isquemia aguda. O estudo analítico revelou: creatinina de 1,5mg/dL (0,5 a 1,2mg/dL), potássio de 5,2mmol/L (3,5 a 5,3mmol/L), leucócitos de $29,4 \times 10^9/L$ ($4,3$ a $10,8 \times 10^9/L$), proteína C-reativa (PCR) de 12,9mg/dL (<0,3mg/dL), bilirrubina total de 22,9mg/dL (0 a 1,0mg/dL), albumina de 2,4g/dL (3,5 a 5,0g/dL), ALT de 500U/L ($\leq 41U/L$), AST de 1451U/L ($\leq 38U/L$), GGT de 845U/L (11 a 49U/L), INR de 1,68 (próximo de 1) e o estudo citoquímico do líquido ascítico evidenciou uma razão proteínas/albumina de 1,4/0,8, lactato desidrogenase (LDH) de 268U/L ($\leq 190U/L$) e glucose de 113mg/dL (10 a 50mg/dL).

O doente foi transferido para o serviço de Gastroenterologia/Hepatologia onde manteve um quadro de agravamento progressivo, com declaração de óbito às 48 horas de internamento.

4. Carcinoma Hepatocelular

4.1 Definição

O CHC é uma neoplasia maligna com origem direta no fígado, que se desenvolve a partir dos hepatócitos, geralmente num contexto de cirrose ou doença hepática crónica (DHC).

A cirrose hepática é um estadio avançado de doença crónica do fígado, que se caracteriza por fibrose extensa e focos de regeneração. Mais de 90% dos CHC ocorrem no contexto de cirrose.

Fatores etiológicos como o VHB e a AFB1 na África subsaariana e sudeste asiático, o VHC maioritariamente no Japão, o álcool e hemocromatose nos países ocidentais, explicam as incidências dispareas do CHC nas diferentes regiões geográficas (8).

4.2 Epidemiologia

O CHC é o tumor primário do fígado, altamente fatal que acomete aproximadamente mais de um milhão de casos, sendo responsável por pelo menos 500.000 mortes por ano. É a sexta neoplasia mais comum (749.000/novos casos/ano) e a terceira principal causa de morte relacionada com o cancro (692.000 casos), sendo responsável por 7% de todos os casos de cancro (9). A sua incidência aumenta com a idade, atingindo um pico por volta dos 70 anos (10). A grande maioria dos casos (cerca de 85%) ocorre na África subsariana, Ásia oriental e Melanésia (11). A América do Sul representa uma área de baixa prevalência para o CHC (<5.0/100 000). Regiões desenvolvidas apresentam baixas taxas de incidência, com exceção do sul da Europa (onde a incidência nos homens é consideravelmente maior comparativamente a outras regiões desenvolvidas) (12). Esta diferença de incidência do CHC nas diferentes regiões geográficas e países é atribuída à distinta distribuição dos seus fatores de risco (1).

4.3 Fisiopatologia

Os mecanismos de desenvolvimento do CHC são complexos, resultando da associação direta ou indireta dos vários fatores de risco: lesão direta das células do fígado secundária à inflamação crónica; produção de moléculas altamente reativas (espécies reativas de oxigénio) que alteram os constituintes das células e criam mutações e outras alterações do DNA; e, indução de mecanismos internos de regeneração e proliferação celular levando quer à produção de fibrose,

quer à multiplicação das células hepáticas alteradas numa tentativa de regeneração do tecido lesado (Figura 1). As células em regeneração adquirem características comuns aos tumores malignos, como a proliferação descontrolada, perda do controlo recíproco pelas células adjacentes, criação de vasos próprios, mobilidade e invasão dos tecidos adjacentes e, por último, a metastização.

A alteração do leito vascular hepático conduz à hipertensão portal quer pela capilarização dos sinusoides, quer pela pressão exercida pelos nódulos sobre o sistema venoso eferente. A necrose hepatocelular liga espaços portais a veias centrolobulares, permitindo a passagem do sangue diretamente do sistema porta para o sistema supra-hepático, levando a uma diminuição da quantidade de nutrientes aos hepatócitos (ausência da perfusão sinusoidal), ausência de depuração de substâncias tóxicas e antigénicas intestinais e menor atividade das células de Kupfer.

A teoria da oncogénese mais aceite no CHC descreve um processo gradual onde os fatores externos induzem alterações genéticas no hepatócito maduro. No fígado de doentes portadores de doença hepática crónica e cirrose, ocorre inflamação crónica, morte dos hepatócitos e proliferação de hepatócitos residuais numa tentativa de repor o parênquima lesado, criando tecido fibrótico e um ambiente altamente mutagénico. Este processo propicia a formação de tecido cicatricial com nódulos de tecido hepatocitário regenerativo. Dentro destes, células com alterações genéticas progridem e formam nódulos displásicos que, quando apresentam displasia de alto grau, desenvolvem CHC em 30% dos casos num período de 1 a 5 anos (13).

Alterações genómicas como aneuploidias, número anormal de cromossomas, perdas alélicas, perturbações nas vias celulares e moleculares, e alterações na expressão de diversos genes caracterizam a carcinogénese do CHC. Ao longo dos estadios de progressão tumoral, estas alterações genómicas evidenciam o seu agente etiológico. Como é exemplo a mutação na expressão da p53 relacionada com a infeção pelo VHB ou a apoptose e modulação da proliferação celular relacionadas com a infeção pelo VHC (14).

Existem diversos fatores moleculares no CHC que têm sido associados ao comportamento biológico do tumor. A interação do DNA do VHB ao genoma do hepatócito, a expressão da proteína viral X do VHB (HBx) sobre as vias da E-caderina e B-catenina, as proteínas decorrentes do VHC que destroem a matriz extracelular dos hepatócitos, os fatores angiogénicos do endotélio vascular, o papel do monóxido de azoto sobre o DNA das células e as mutações com inativação do gene TP53. Estes fatores moleculares possuem um papel importante no prognóstico e tratamento adequado dos pacientes com CHC (14).

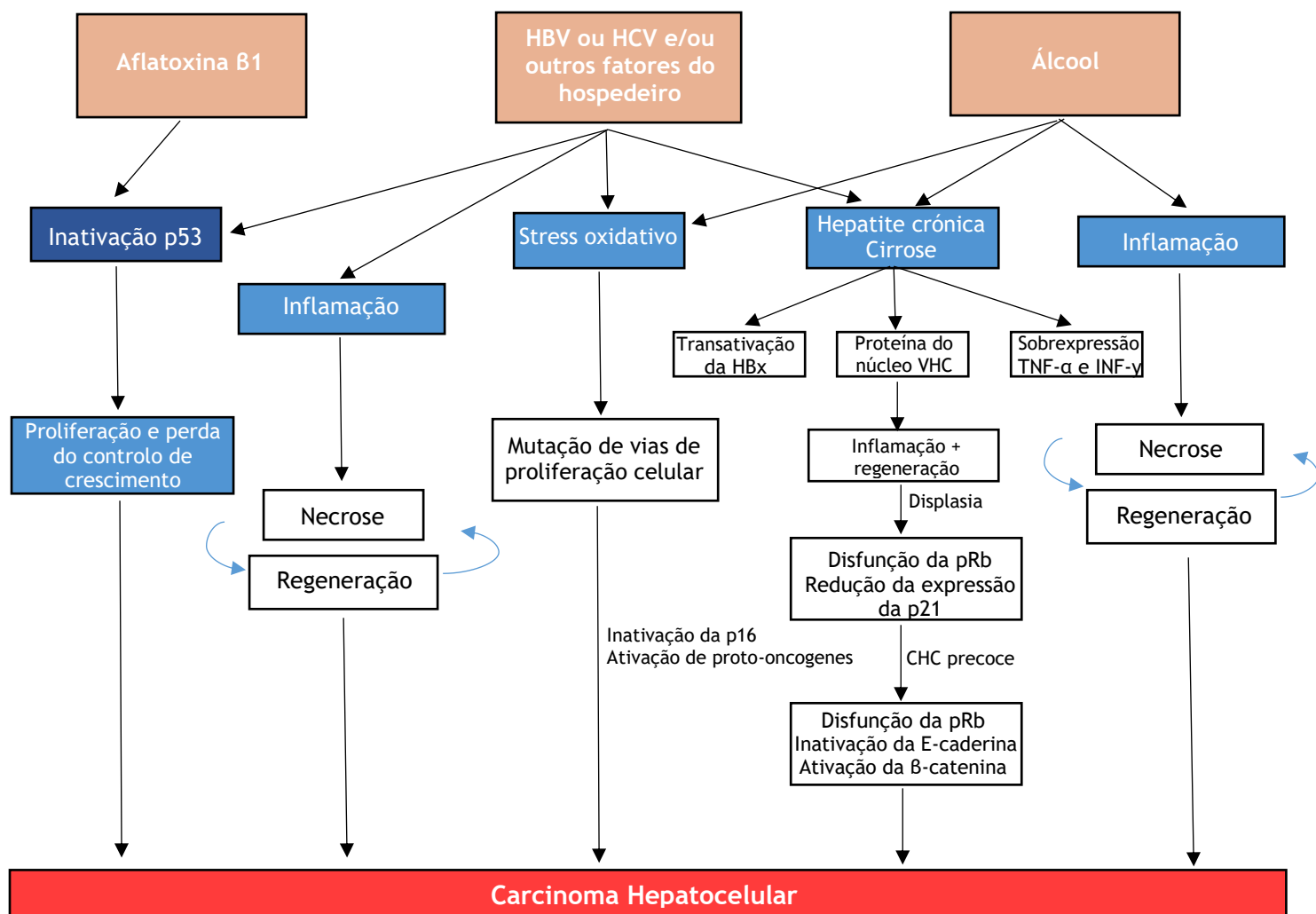


FIGURA 1: Mecanismos e eventos moleculares da hepatocarcinogênese (14,15). São exemplos de fatores do hospedeiro, a Diabetes Mellitus, a obesidade, o tabagismo, entre outros. pRb: proteína Rb

4.4 Etiologia e fatores de risco

O CHC desenvolve-se geralmente a partir de uma hepatopatia crônica, e a sua incidência depende do tipo de doença hepática presente (Tabela 1). A duração da doença hepática subjacente contribui também para o desenvolvimento da doença, com um aumento considerável do risco após 20 anos de evolução. É raro o aparecimento de CHC em fígado normal, representando menos de 10% dos casos (16).

Carcinoma Hepatocelular e Trombose da Veia Porta: Opções Terapêuticas?

TABELA 1: Incidência do CHC em pacientes portadores de doença hepática crónica.

Comorbilidades	Percentagens
Hepatite viral crónica	42%
Hemocromatose	36%
Cirrose alcoólica	25%
Cirrose criptogénica	25%
Cirrose biliar	3%

A acumulação de alterações genéticas durante ciclos repetidos de divisão celular, como rearranjos cromossómicos, ativação de oncogenes celulares ou inativação de genes supressores de tumores podem culminar na transformação neoplásica dos hepatócitos. Por outro lado, existem já evidências de que alguns agentes como o VHB, o VHC e as aflatoxinas possam interferir diretamente na patogénese molecular do CHC.

Alguns dos processos da patogénese molecular começam a ser elucidados, sugerindo que esta seja um processo de múltiplas etapas, por meio das quais os diversos fatores exógenos interagem com a estrutura génica do hepatócito, resultando na sua transformação neoplásica.

Na Europa, cerca de 50% dos doentes com CHC apresentam cirrose hepática, que pode estar associada ao alcoolismo, à hepatite crónica (cujos fatores etiológicos predominantes são as infeções pelos VHB (que afeta globalmente 400 milhões de indivíduos) e VHC (que afeta 170 milhões de indivíduos)), às doenças metabólicas hereditárias, como a hemocromatose ou a deficiência de alfa-1 antitripsina e à doença hepática não-alcoólica (17,18).

A cirrose é a lesão precursora melhor conhecida na carcinogénese hepatocelular. Em geral, um terço dos doentes cirróticos irá desenvolver CHC ao longo da vida (18). A cirrose hepática, ao induzir ciclos repetidos de proliferação de hepatócitos e a sua interação com leucócitos, fibroblastos e vasos, pode ser considerada como promotora da “transformação neoplásica”. Ocorre subversão da arquitetura lobular e transtornos da função e circulação hepáticas. Evidenciam-se também nódulos hepáticos regenerativos delimitados por septos fibrosos (nódulos de hepatócitos anómalos, com alta taxa de multiplicação celular). O CHC surge do mesmo processo de destruição e multiplicação de células que leva à cirrose, através de mecanismos ainda não bem estabelecidos.

Outra das associações plausíveis com o CHC são os anticoncecionais orais, sem, contudo, haver comprovação. O consumo de café tem sido implicado como fator protetor para o CHC, em vários estudos observacionais (19).

5. Apresentação do CHC

5.1 Clínica

Em função da incidência e da região considerada, o CHC apresenta-se com ampla gama de manifestações clínicas. Na população ocidental, muitas vezes são mascaradas pela cirrose ou hepatite crônica, e em áreas de alta incidência o aparecimento dos sintomas é súbito (20).

Clinicamente, divide-se em duas fases: a subclínica, que pode durar décadas, e a fase característica de estadios avançados ou em descompensação, com manifestações marcadas como: dor abdominal superior mal definida, que pode ou não irradiar para o ombro direito quando o tumor se situa no lobo superior direito; massa ou irregularidades palpáveis; sopro arterial audível na zona do tumor; emagrecimento progressivo; anorexia; adinamia; perda de apetite; perda de peso; eritema palmar; atrofia testicular; ginecomastia; aranhas vasculares (mais frequente nos alcoólicos); ascite rebelde ou hemorrágica; hepatoesplenomegalia e icterícia.

A esplenomegalia é mais volumosa na cirrose de origem vírica. Nas fases avançadas, por exemplo numa descompensação de hepatopatia pré-existente, hemorragias digestivas, circulação colateral, hálito hepático, edema de membros inferiores, ascite, sopro abdominal ou sopro de atrito e manifestações de encefalopatia hepática são as manifestações mais relevantes. A apresentação aguda pode ocorrer em consequência de rotura espontânea do tumor em 4% dos casos, seguido de choque hemorrágico, com alta mortalidade.

As síndromes paraneoplásicas associadas compreendem:

1. Eritrocitose, provavelmente pela secreção tumoral de eritropoietina (EPO). Apesar dos valores de EPO poderem estar presentes em até 23% dos pacientes com CHC, elevações da hemoglobina ou hematócrito são raras, sendo que a maioria dos doentes apresentam anemia ao diagnóstico devido a outros efeitos do tumor (21);
2. Trombocitose;
3. Hipoglicemia (ocorre no CHC avançado), pensa-se resultar das elevadas necessidades metabólicas do tumor e é tipicamente ligeira e assintomática. Menos de 5% dos tumores segrega fator de crescimento *insulin-like II*, que pode causar hipoglicemia severa e sintomática, por vezes precocemente no curso da doença (22,23);
4. Hipercolesterolemia;
5. Hipercalcemia (apesar de estar associada, por vezes, a metástases osteolíticas, a hipercalcemia pode estar presente na ausência de metástases ósseas, mas no contexto da secreção de uma proteína relacionada com a hormona paratiroideia);

6. Diarreia aquosa: o mecanismo que está na sua base não é completamente compreendido, mas poderá estar relacionado com a secreção de péptidos que causam a secreção intestinal, incluindo o polipeptídeo intestinal vasoativo, gastrina e péptidos com imunorreatividade semelhante à prostaglandina.

A evolução natural do CHC é caracterizada pelo aumento progressivo do nódulo primário até comprometimento da função hepática ou aparecimento de metástases, preferencialmente para os pulmões, ossos, gânglios linfáticos e glândula suprarrenal. Sendo a metastização cerebral extremamente rara (24).

Laboratorialmente, estão descritos achados inespecíficos:

1. Sinais de cirrose: trombocitopenia (que reflete o grau de hiperesplenismo), hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e coagulopatia;
2. Transtornos eletrolíticos;
3. Aumento de atividades das aminotransferases;
4. Elevação da AFP, num paciente com cirrose, deve alertar para o desenvolvimento de CHC. É geralmente aceite que níveis superiores a 500ng/mL, num doente de elevado risco, são diagnósticos de CHC (valores normais estão entre 10 e 20ng/mL);
5. FA elevada (25,26).

Alguns indicadores serológicos como a AFP, em níveis acima de 20ng/ml confirmam a suspeita clínica de tumor. Níveis menores que 20ng/mL devem-se monitorizados. O antigénio carcinoembrionário (CEA) eleva-se na presença de metástases hepáticas, no entanto, apresenta baixa especificidade para o diagnóstico de tumor primário do fígado. O mesmo se verificando para a α 1-antitripsina, a ferritina e a α -1-glicoproteína ácida.

De modo geral, o nível de comprometimento da função hepática, a doença de base associada e a extensão da neoplasia irão determinar a apresentação clínica do CHC. A morte ocorre por caquexia (perda de peso, atrofia muscular, fadiga, fraqueza e perda de apetite), hemorragia gastrintestinal (varizes esofágicas), insuficiência hepática, coma hepático ou rotura do tumor com hemorragia fatal (raramente).

5.2. Diagnóstico do CHC

O diagnóstico de CHC pode ser realizado com base em exames de imagem (ecografia, TC ou RM) ou por biópsia. A ecografia assume um papel importante no rastreio e da deteção precoce do CHC. O diagnóstico definitivo e a estratégia terapêutica é definida ou pela TC ou pela RM.

Quando um nódulo com menos de 1cm é observado num doente cirrótico por ecografia, esta deve ser repetida após 4 meses. Caso não se verifique alteração do tamanho, recomenda-se repetição do exame no mesmo espaço de tempo. Se o nódulo se apresentar com um tamanho entre 1 a 2cm, deverão ser realizadas TC e RM (Figura 2). Para o diagnóstico de CHC, ambos os exames devem demonstrar um nódulo com um grau de vascularização compatível com neoplasia hepática.

Caso o nódulo tenha mais de 2cm, a TC ou a RM é suficiente para o diagnóstico, com evidência para o realce precoce e irregular “em mosaico” na fase arterial, com lavagem (*wash-out*) subsequente nas fases venosa e tardia, podendo também haver formação de pseudocápsula.

Caso persistam dúvidas, pode ser realizada biópsia do nódulo com análise anatomopatológica recorrendo a colorações e marcadores químicos específicos (9). A biópsia apresenta um risco pequeno de disseminação tumoral (cerca de 1%), rotura ou hemorragia, especialmente em fígados cirróticos ou tumores subcapsulares.

Macroscopicamente, a superfície de corte do CHC tem aspeto nodular e cor parda escura ou acastanhada (tipo cirrótico), apresenta superfície homogénea e branca, com periferia do tumor mostrando limites nítidos com o parênquima hepático podendo ser observada uma pseudocápsula. Quando o tumor cresce sem limites nítidos com o parênquima hepático o tumor assume características infiltrativas (27).

Microscopicamente, caracteriza-se por nódulos de parênquima hepático de tamanhos diversos, circundados por feixes de tecido conjuntivo de espessura variada, levando a alteração da arquitetura lobar. No interior dos lóbulos, os hepatócitos exibem processos degenerativos de intensidade variável.

Uma vez realizado o diagnóstico, é essencial o estadiamento, que depende da conjugação de três elementos:

1. Avaliação do estado geral do doente e funcionalidade global do organismo (*performance status* em escala de ECOG);
2. Avaliação da função hepática usando a escala de *Child-Pugh*;
3. Dimensão e número das lesões tumorais.

Com estes elementos estabelece-se, segundo a classificação de Barcelona (BCLC), quatro estadios, num crescendo de gravidade e que condicionam não só as intervenções a realizar, bem como o tempo de sobrevida.

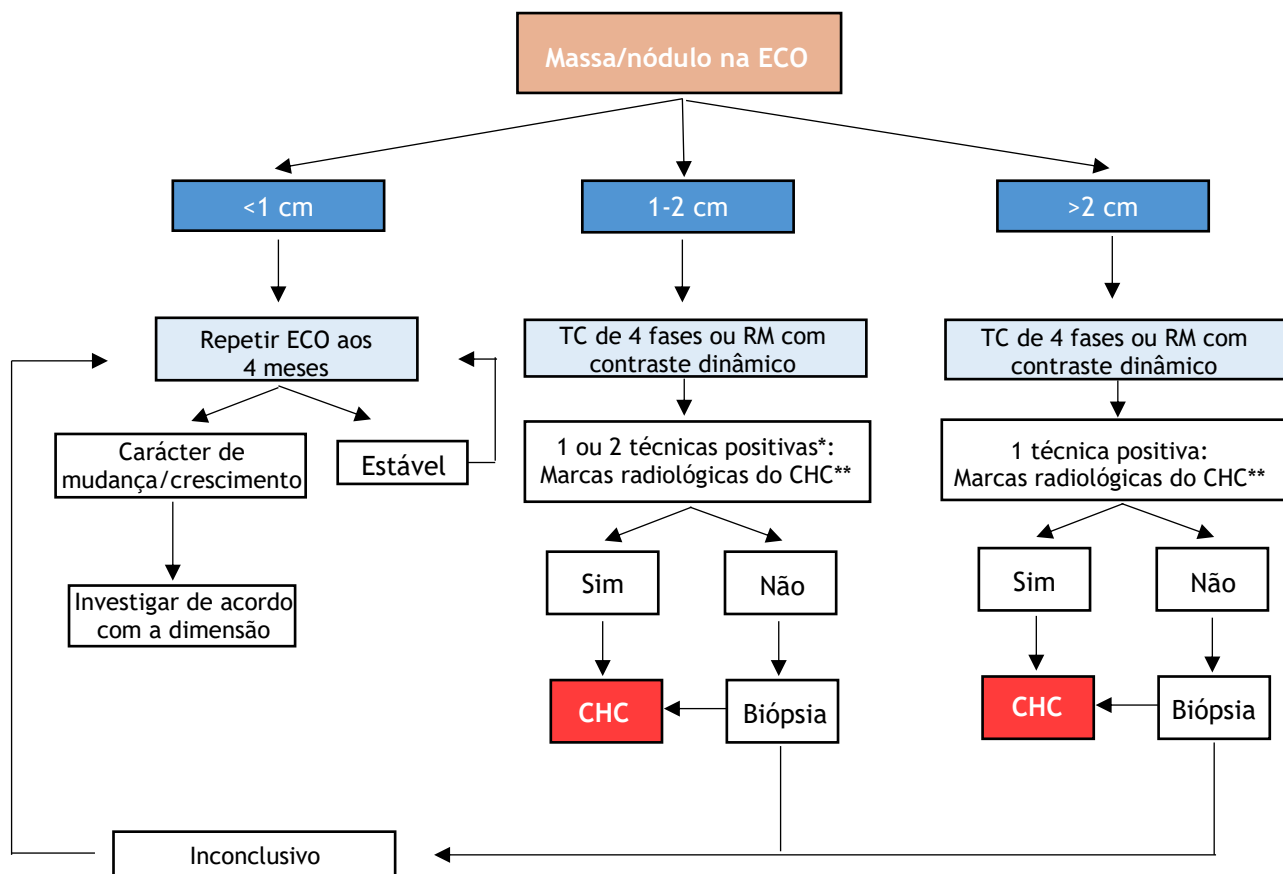


FIGURA 2: Algoritmo de diagnóstico. *Uma técnica imagiológica é recomendada apenas nos centros de referência com equipamento radiológico de última tecnologia. **Marca radiológica do CHC: hipervascularização arterial e *washout* nas fases venosa/tardia (9).

5.3 Estadiamento

Um correto estadiamento do CHC é importante na seleção quer da terapêutica mais adequada quer na avaliação prognóstica. Têm sido propostos vários sistemas preditivos do prognóstico do CHC, porém, nenhum é adotado universalmente (28-30). A classificação BCLC (Tabela 2) é a mais utilizada no ocidente, principalmente para orientar a terapia para o CHC. Esta avalia o tamanho tumoral, *performance status* da OMS (Tabela 3) e a classificação de *Child-Pugh* (Tabela 4), sendo uma classificação abrangente, que contempla aspetos relacionados com o tumor e o próprio doente.

Carcinoma Hepatocelular e Trombose da Veia Porta: Opções Terapêuticas?

TABELA 2: Classificação de BCLC (31)

Estadio	PST	Estadio Tumoral	OKUDA	Hipertensão portal	BT	Child-Pugh
A	A1	0	Único	1	Não	Normal
	A2	0	Único	1	Sim	Normal
	A3	0	Único	1	Sim	Alterada
	A4	0	3 < 3 cm	1-2		A - B
B	0	>5 cm Multinodular	1-2			A - B
C	1-2	Invasão Vascular e/ou Metástase	1-2			A - B
D	3-4	Qualquer Estadio	3			C

PST: Performance Status Test; BT: Bilirrubina Total

TABELA 3: *Performance Status (PS)*

PS zero	Doente sem evidência clínica de doença. Doente desenvolve atividades normais, sem limitações.
PS 1	Doente sintomático, ainda com capacidade de trabalhar e de realizar atividades diárias.
PS 2	Doente não pode trabalhar, mas consegue ser autônomo. Restrito ao leito em menos de 50% do tempo diurno.
PS 3	Doente requer atenção considerável e assistência médica frequente. Restrito ao leito em mais de 50% do tempo diurno.
PS 4	Incapacidade grave. Doente acamado.

A classificação de *Child-Pugh* é a escala mais utilizada na decisão terapêutica do um doente cirrótico com CHC, tendo como base a sua função hepática. São considerados cinco parâmetros: bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, ascite e grau de encefalopatia. É atribuído um a três pontos para cada variável, classificando os doentes em graus (A, B ou C), com diferentes prognósticos, tendo em conta a gravidade da insuficiência hepática.

TABELA 4. Classificação de *Child-Pugh* (31).

Parâmetros/Pontos	1	2	3
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8 a 3,5	<2,8
Bilirrubina (mg/dL)	1 a 1,9	2 a 2,9	>2,9
TP (s)	1 a 3	4 a 6	>6
Ascite	Ausente	Pouca	Moderada ou grande
Encefalopatia	Ausente	Grau 1 ou 2	Grau 3 ou 4

Soma dos pontos: 0-5:A; 6-9:B; 10-15:C; Sobrevida em 1 ano: A:67%; B:37%; C:18%

O CHC difere da grande parte das outras neoplasias devido ao facto do seu prognóstico e tratamento não dependerem apenas das características do tumor, mas também do grau da doença hepática de base.

Os outros sistemas de estadiamento utilizados são os sistemas TNM (Tabela 5 e 6), Okuda e Classificação CLIP.

O sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Tabela 5 e 6) inclui: tamanho do tumor, número de nódulos tumorais, grau histológico, envolvimento local, invasão vascular, invasão de um grande ramo das veias porta ou hepática, metastização ganglionar e metastização à distância. Foi revisto em 2010, e reconhece como fatores preditores de prognóstico mais importantes: a presença e extensão da invasão vascular no interior do tumor (32,33) e a fibrose no fígado subjacente (34).

TABELA 5. Classificação clínica - TNM (35).

T- Tumor Primário	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência do tumor primário
T1	Tumor único sem invasão vascular
T2	Tumor único com invasão vascular ou tumores múltiplos, nenhum deles com mais de 5 cm de dimensão.
T3	Tumores múltiplos, com mais de 5 cm de dimensão ou tumor que envolve o ramo principal da veia porta ou veia hepática
T4	Tumores com invasão direta de órgãos adjacentes (que não a vesícula biliar) ou com perfusão do peritoneu visceral
N- Gânglios linfáticos regionais	
NX	Os gânglios linfáticos não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase nos gânglios linfáticos regionais
N1	Metástase nos gânglios linfáticos regionais
M- Metástase à distância	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

TABELA 6. Estadiamento TNM (35).

Estádios			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Qualquer T	N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Os sistemas utilizados para estratificar o prognóstico de doentes com doença hepática subjacente grave são os sistemas Okuda (Tabela 7) e CLIP (Tabela 8) que se baseiam na alteração da função hepática.

Em 1985, Okuda *et al.* (28) propuseram uma classificação que tem em consideração as características do CHC e projeta uma expectativa de sobrevida. Avalia o tamanho do tumor, a presença de ascite e níveis de albumina e bilirrubina. Atualmente questiona-se a eficácia deste sistema de estadiamento, uma vez que, na época em que foi proposto, os doentes eram diagnosticados com doença avançada.

TABELA 7. Sistema Okuda para o estadiamento do CHC (33).

Critérios	Positivo	Negativo
Dimensão do tumor	>50% fígado	<50% do fígado
Ascite	Clinicamente detetável	Clinicamente ausente
Albumina	<3 mg/dL	<3 mg/dL
Bilirrubina	>3 mg/dL	< mg/dL
Estadio		
I	Nenhum positivo	
II	Um ou dois positivos	
III	Três ou quatro positivos	

Sobrevida em um ano: I: 82%; II: 36%; III: 14%.

A classificação de CLIP possibilita uma avaliação mais apurada da sobrevida (36), combinando as características relacionadas com o tumor (morfologia macroscópica, níveis de AFP e a presença ou ausência de TVP) com o índice de gravidade da cirrose. A classificação prognóstica varia de 0 a 6. Esta classificação integra o *score* de Okuda *et al.* e o índice de *Child-Pugh*.

TABELA 8. Classificação de CLIP.

Parâmetros Child-Pugh	A:0; B:1; C:2
Morfologia do tumor	Apenas um nódulo e extensão <50% de neoplasia ► 0 Multinodular e extensão <50% de neoplasia ► 1 Multinodular e extensão >50% de neoplasia ► 2
Níveis de AFP	< 400 ng/mL ► 0 > 400 ng/mL ► 1 Não ► 0
Invasão vascular macroscópica	Sim ► 1

Sobrevida em 1 ano: 0:92%; 1:80%; 2:52%; 3:37%; 4:4%; 5:0%

Assim, baseando-se na função hepática global, discrimina os doentes quanto ao seu risco num determinado procedimento. No caso de doentes classificados como *Child-Pugh A*, e alguns selecionados da classe B, uma vez que têm alguma função hepática preservada, bilirrubina normal e gradiente de pressão venosa hepática ≤ 10 mmHg ou plaquetas ≥ 100.000 podem ser considerados para tratamento cirúrgico, enquanto que os doentes classe C e com número de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ não são candidatos à cirurgia (Tabela 4).

Um outro método de estadiamento e diagnóstico do CHC é a laparoscopia com ou sem biópsia tumoral. Recorre-se a este método no sentido de se evitar um procedimento mais invasivo, como a laparotomia. Atualmente tem sido menos utilizada devido à facilidade das punções guiadas por imagem. Uma desvantagem é a necessidade quer de anestesia geral e por ser um procedimento invasivo, o que muitas vezes pode não ser tolerado em doentes com cirrose descompensada. É porém, uma abordagem que permite a identificação do comprometimento peritoneal e a avaliação de pequenas lesões na superfície hepática.

6. Trombose da Veia Porta

A trombose da veia porta (TVP) é definida como a obstrução completa ou parcial do fluxo sanguíneo na veia porta devido à presença de um trombo no lúmen do vaso (37). Foi descrita pela primeira vez em 1869 por Balfour e Stewart e, é considerada no ocidente, a principal causa de hipertensão portal extra-hepática em doentes com fígado normal (38).

As etiologias da formação do coágulo podem ser divididas em quatro grupos: lesão direta na veia porta, malformação congénita, fatores indiretos que influenciem na formação do trombo na veia porta e causas idiopáticas. No grupo das etiologias adquiridas, a cirrose hepática é a causa mais frequente de TVP (cerca de 25%). Menos frequentes são as neoplasias como carcinoma do pâncreas, CHC, doenças mieloproliferativas e processos infecciosos intra-abdominais. As complicações de intervenções cirúrgicas com manipulação da veia porta (por exemplo, na esplenectomia), o traumatismo abdominal, a síndrome fosfolipídica, a gravidez e o puerpério podem, também, ser causas de trombose da veia porta. Nas causas hereditárias, salientam-se estados de hipercoagulabilidade primários por deficiência de antitrombina III, proteína C e S, plasminogenemia e disfibrinogenemia. Todas as situações que promovam estase da veia porta como insuficiência cardíaca crónica, pericardite constrictiva e obstrução da veia hepática (síndrome de *Budd-Chiari*) podem estar associadas.

Com a obstrução da veia porta, condição rara, o fígado perde dois terços do seu suprimento sanguíneo, sendo, no entanto, uma condição bem tolerada e, geralmente, assintomática, ao contrário da obstrução arterial aguda, que leva sempre a uma disfunção hepática, a qual pode ser fatal (39).

A vasodilatação da artéria hepática e o desenvolvimento de circulação colateral para desviar o fluxo sanguíneo da obstrução funcionam como dois mecanismos compensatórios provocados pela obstrução da veia porta, que a longo prazo não só acarreta uma perda de tecido hepático, como também perda de função (40).

Quando sintomática, a TVP cursa com dor abdominal e/ou ascite aguda. Existem três complicações clínicas importantes da TVP: a isquémia do intestino delgado por trombose do arco venoso mesentérico; hepatite isquémica, devido ao facto da veia porta ser responsável por 75% do sangue e 40% do O₂ fornecido ao fígado e haver um comprometimento do fluxo; e, a hemorragia gastrointestinal devido à hipertensão portal aguda.

Relativamente à invasão da vasculatura hepática são descritos dois tipos: microscópico ou macroscópico. A invasão vascular microscópica é definida como tumores dentro de um espaço vascular alinhado pelo endotélio que é identificável apenas pela microscopia. A invasão macrovascular refere-se à invasão grosseira nas veias porta principais ou seus ramos, veias

hepáticas ou veia cava inferior no fígado. A forma mais comum é a trombose tumoral da veia portal (TTVP).

É importante ter em consideração de que nem toda a TVP nos doentes com CHC é devida a trombo neoplásico. A trombose não tumoral da veia porta (TNTVP) encontra-se em 0,6 a 11% dos doentes cirróticos, particularmente naqueles com hipertensão portal (41). A TNTVP representa, atualmente, 72,7% dos trombos em doentes com CHC e estão associados a melhores prognósticos quando comparados com TTVP.

Teoricamente, a aspiração percutânea com agulha fina guiada por imagem ou uma biópsia da porção da TVP pode fornecer um diagnóstico patológico (42). No entanto, a esta biópsia é raramente efetuada para confirmar o TTVP, estando associada a complicações como lesões na via biliar ou vasculares. A ultrassonografia com contraste e/ou com *doppler*, a angiografia, a TC com contraste dinâmico e a RM são a ferramentas de diagnóstico mais utilizadas para TTVP.

6.1. Fisiopatologia da TVP

A TVP geralmente ocorre na presença de múltiplos fatores de risco. Os seguintes mecanismos fisiopatológicos estão na base do desenvolvimento e propagação do trombo: cirrose como um estado hipercoagulável; diminuição de procoagulante (exceto fator VIII e fator de Von Willebrand); redução de anticoagulantes; trombocitose; hiperfibrinólise e alteração do fluxo sanguíneo.

Em indivíduos normais, a trombomodulina e a proteína C (PC) da trombina são parte do equilíbrio entre o estado procoagulante e anticoagulante. A adição da trombomodulina à PC juntamente com os cofatores da proteína S e do fator V da cascata de coagulação vão provocar uma inibição do fator VIII, um dos principais pró-coagulantes desta cascata e levar a uma tendência diminuta para a formação de trombo. O fator VIII está inversamente relacionado com a função hepática, na medida em que quanto maior o comprometimento da função hepática, menor os níveis de fator VIII (43).

Em doentes com cirrose, a adição de trombomodulina não tende a diminuir a formação de trombo porque a condição de base da cirrose faz com que a PC ofereça uma resistência parcial à trombomodulina. A tendência pró-trombótica na doença hepática é, portanto diretamente proporcional aos níveis de fator VIII e inversamente proporcional ao nível de PC. Neste sentido, a relação fator VIII/PC pode ser considerada um índice de desequilíbrio procoagulante em doença hepática avançada.

Outros fatores, como a diminuição da proteína antitrombótica e a elevação dos níveis de D-dímeros, encontram-se alterados em proporção da gravidade da doença hepática.

Também nos doentes com cirrose há uma diminuição do número absoluto de plaquetas circulantes, ou por destruição por parte do anticorpo anti-GPIIb-IIIa ou por sequestro pelo baço que acumula até 90% da massa plaquetária total. Os defeitos qualitativos na função plaquetária também podem predispor à formação de trombos onde as plaquetas são hiperfuncionais para qualquer nível de plaquetas.

O resultado da ação conjunta destes fatores e estados hipercoaguláveis com a diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo no sistema venoso portal aumenta a propensão a desenvolver trombos. Uma vez que a veia porta fornece três quartos da provisão total de sangue ao fígado, uma obstrução parcial ou completa irá lesar o tecido hepático, podendo condicionar toda a sua função levando a um desfecho fatal.

6.2. Prognóstico da TVP no CHC

O prognóstico do CHC com TTVP é geralmente considerado mau, com um tempo médio de sobrevida global de 2,7 a 4 meses, comparativamente aos 10 a 24 meses de sobrevida para os doentes com TNTVP (44). Geralmente, as células tumorais expandem-se através do sistema porta e levam à formação de metástases intra-hepáticas invisíveis (45).

7. CHC e TVP: Opções Terapêuticas

A TVP é encontrada em 10 a 40% dos CHC no diagnóstico e esta associação conduz a um prognóstico sombrio, pois está intimamente relacionada com a metástase intra-hepática e a recidiva tumoral. Na grande maioria, os doentes apenas demonstram uma sobrevida global de 2 a 4 meses com os melhores cuidados de suporte.

Para além dos sistemas de estadiamento do CHC anteriormente referidos, recorre-se habitualmente à classificação de TTVP (Tabela 9 e 10) com o objetivo de proporcionar de modo rigoroso e assertivo uma proposta terapêutica adequada.

TABELA 9. Sistema de Classificação TTVP, desenvolvido e proposto pelo Grupo de Estudo de Carcinoma Hepatocelular do Japão (46).

Classificação	Definição
Vp0	Sem trombo tumoral na veia porta principal
Vp1	Presença de trombo tumoral distal a, mas não dentro dos ramos de segunda ordem da veia porta principal
Vp2	Presença de trombo tumoral nos ramos de segunda ordem da veia porta principal
Vp3	Presença de trombo tumoral nos ramos de primeira ordem da veia porta principal
Vp4	Presença de um trombo tumoral no tronco principal da veia porta ou ramo da veia porta contralateral ao lóbulo principalmente envolvido (ou ambos)

TABELA 10. Sistema de Classificação TTVP na China, 2007

Classificação	Definição
Tipo I	Envolvendo ramificações segmentares ou acima
Tipo II	Envolvendo a veia porta esquerda ou direita
Tipo III	Envolvendo a veia porta principal
Tipo IV	Envolvendo a veia mesentérica superior

De acordo com as diretrizes do BCLC (Figura 3), o sorafenib é atualmente utilizado como padrão em doentes com tumores avançados. Ainda assim o benefício de sobrevida global é limitado, pelo que surge a necessidade de melhores estratégias terapêuticas. Em doentes com CHC com TVP, as opções são limitadas e os tratamentos ótimos permanecem em grande parte controversos.

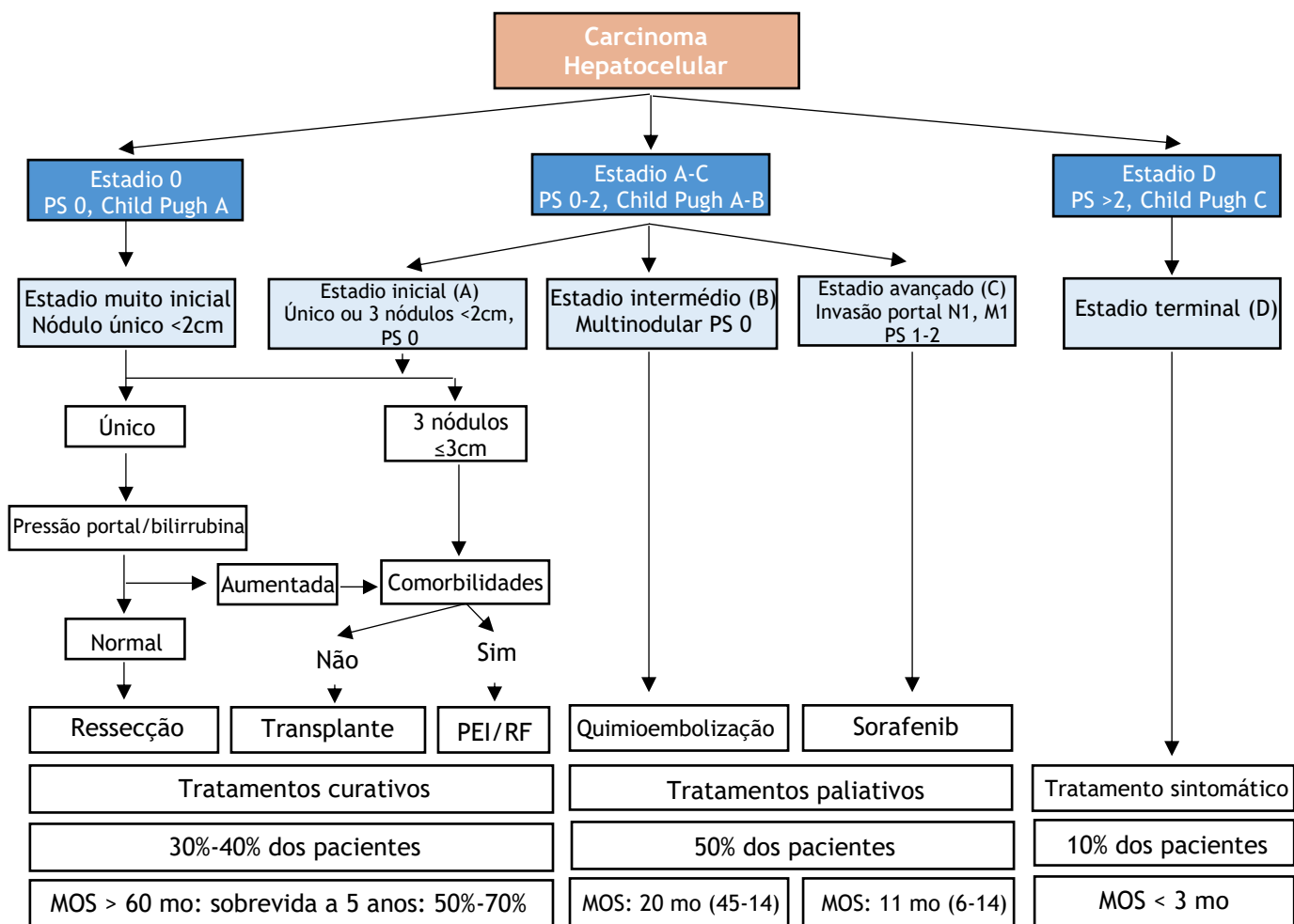


FIGURA 3: Estratégia de tratamento do CHC segundo o sistema de estadiamento do BCLC. Retirado de EASL-EORTC Guidelines da Prática Clínica (2012): Carcinoma hepatocelular(31).

7.1 Terapia Sistêmica

7.1.1 Sorafenib

O CHC é reconhecido como a neoplasia com maior resistência à quimioterapia, e até 2007, nenhum fármaco havia sido recomendado para os tumores avançados.

O sorafenib é um inibidor oral da tirosina quinase com atividade específica contra o recetor do fator de crescimento endotelial vascular, cuja função é promover a proliferação de células tumorais e a angiogénese. Surgiu como o primeiro tratamento sistémico eficaz no CHC, demonstrando melhorar a sobrevida global em doentes com CHC irresssecável. Atualmente,

continua a ser o fármaco *gold standard* recomendado tanto pela AASLD como pela EASL para o CHC avançado, incluindo com TVP (47).

O estudo SHARP (47) comparou o sorafenib ao placebo em doentes com boa função hepática basal (principalmente *Child-Pugh A*) com CHC avançado não ressecável, tendo revelado uma toxicidade bastante reduzida naqueles tratados com sorafenib e uma sobrevida média no grupo de tratamento de 10,7 meses comparado com os 7,9 meses do grupo de controlo.

Em doentes com CHC e TVP a eficácia do sorafenib pode ser refletida pelas análises de subgrupos de doentes com invasão macrovascular. Han Kichang *et al.* (47) demonstraram que doentes com invasão macrovascular tratados com sorafenib obtiveram uma média de sobrevida global de 8,1 meses no grupo sorafenib, em comparação com 4,9 no grupo controlo. Os respetivos tempos de progressão tumoral foram de 4,1 e 2,7 meses. O estudo sorafenib Asia-Pacific também obteve resultados amplamente concordantes. Em análises de subgrupos, verificou-se que o sorafenib apresentou uma sobrevida moderadamente prolongada em doentes com invasão vascular macroscópica e/ou disseminação extra-hepática do tumor (5,6 meses *versus* 4,1 meses) bem como o tempo de progressão (2,7 meses *versus* 1,2 meses). Os outros confirmaram que o sorafenib confere um benefício de sobrevida relativamente semelhante aos doentes com TTVP comparativamente com aqueles com TNTVP, com um perfil de segurança semelhante.

O sorafenib é considerado apropriado em doentes com CHC não ressecável cuja doença hepática permaneça compensada (*Child-Pugh A*). Ainda assim, uma porção de doentes com *Child-Pugh B* pode beneficiar de sorafenib. Já os doentes com *Child-Pugh C* têm um benefício muito improvável devido à sua expectativa de vida limitada e à incapacidade de tolerar a medicação.

O tratamento com sorafenib é geralmente continuado até que existam evidência de progressão ou morte. Embora um grupo seletivo de doentes responda notavelmente ao sorafenib até ao ponto de regressão tumoral (*downstaging*), a maioria dos doentes com TVP tem uma expectativa de sobrevida global baixa apesar do tratamento. Sendo assim, estes resultados inspiram esforços contínuos no sentido de desenvolver opções terapêuticas locorregionais e/ou em combinação com sorafenib.

7.2 Quimioembolização transarterial (TACE)

É um procedimento que consiste na obstrução da artéria que nutre o tumor através da infusão intra-arterial de um agente anti-carcinogénico combinado com um agente embólico. Geralmente uma emulsão de cisplatina (1mg/mL) ou doxorrubicina é suspensa em ésteres

lipídicos, numa proporção de volume de 1:1 até um máximo de 60ml, dependendo do tamanho e número do tumor.

A TACE baseia-se do facto do CHC ser essencialmente irrigado pela circulação arterial hepática, enquanto a maioria do fluxo sanguíneo hepático provém da veia porta, permitindo uma segmentação relativamente precisa do tumor e poupando o tecido hepático não envolvido. Esta técnica tem sido utilizada para tratar CHC em diferentes estadios e possui um papel estabelecido como terapia locorregional para tumores não ressecáveis. Pode atuar como “ponte para o transplante”, como um meio de manutenção de controlo local do tumor enquanto o doente aguarda intervenção cirúrgica.

Na presença de TVP é, teoricamente, contraindicada, devido ao potencial risco de necrose hepática e agravamento da disfunção hepática, relacionada ao seu efeito embólico numa irrigação vascular hepática já comprometida. No entanto, estudos recentes, demonstraram que a TACE pode ser realizada de forma segura na presença de circulação colateral adequada em torno da veia porta ocluída (47), uma vez que se pode administrar TACE com cateterismo “superseletivo”, contrariando o conceito inicial que associava esta técnica a tratamentos lobares ou mesmo hepáticos na sua totalidade, que representavam um risco significativo para doentes com TVP devido à perfusão portal diminuída. A sobrevida global entre doentes com TVP tratados com TACE nestes estudos variou de 7,9 a 10,2 meses (44).

Avanços recentes levaram à utilização de microcateteres (1,7 a 2,4 French), possibilitando uma abordagem das artérias hepáticas subsegmentares que irrigam os tumores mais distais. Estas técnicas permitiram que os doentes com CHC e TVP fossem considerados para TACE. Mesmo com uma oclusão do tronco da veia porta, a TACE pode preservar alguma perfusão arterial para minimizar o risco de necrose isquémica do parênquima normal e subsequente insuficiência hepática (48).

Silva P *et al.* (48) descreveram, numa recente meta-análise, que a TACE apresenta uma sobrevida significativamente menor em doentes com trombose do tronco da veia porta quando comparados com aqueles que têm trombose nos ramos da veia porta, ainda que as taxas de resposta ao tratamento tenham sido semelhantes. Esta meta-análise revelou uma sobrevida global média de 8 meses e uma taxa de sobrevida no primeiro ano de 29%. Verificou, também, que menos de 1% dos doentes sofreram insuficiência hepática após o tratamento e as taxas de resposta foram semelhantes tanto para doentes com trombose do tronco quanto para trombose dos ramos da veia porta.

Uma outra meta-análise examinou oito ensaios controlados envolvendo 1601 doentes com TVP. Os resultados demonstraram benefício do tratamento com TACE em detrimento do tratamento conservador. A análise combinada estimou um efeito benéfico da TACE com uma sobrevida global de 6 meses e mortalidade no primeiro ano (HR=0,41 e 0,44, respetivamente). A TACE mostrou benefício tanto para trombo no tronco da veia porta como nos seus ramos e também

em doentes cirróticos com *Child-Pugh* A e B. No entanto, nestes últimas comparações, a amostra de casos era reduzida e heterogênea (44).

A TACE é agora considerada uma opção terapêutica viável em doentes selecionados com CHC e TVP especialmente naqueles com trombos não oclusivos ou transformação cavernosa da veia porta, dependendo, no entanto, da função hepática subjacente e das margens tumorais. No entanto, e até à data, apresenta uma sobrevida global de 7,4 a 10,2 meses, marginalmente melhor quando comparada com a terapia com sorafenib mas inferior quando comparada com a radiação interna seletiva (SIRT).

7.3 Quimioterapia de infusão arterial hepática (HAIC)

É um procedimento teoricamente mais eficaz no CHC com TVP comparativamente à quimioterapia sistémica, uma vez que fornece diretamente uma alta concentração do agente anticancerígeno para o tumor através da artéria hepática. Utiliza um dos três esquemas possíveis: apenas cisplatina; 5-FU e cisplatina ou 5-FU e interferão. Han Kichang *et al.* (46) descreveram uma sobrevida média de 6.5 meses a 14 meses.

No entanto, não é ainda recomendado como tratamento *gold standard* em doentes com CHC e TVP. São necessários mais estudos randomizados com evidências clínicas significativas (47).

7.4 Radioterapia Externa (RT)

Teoricamente a RT não é considerada um tratamento plausível no CHC, devido aos riscos de doença hepática induzida por radiação na forma de doença oclusiva hepatovenosa. No entanto, avanços no conhecimento na tolerância hepática e nas técnicas de radioterapia (radioterapia tridimensional e guiada por imagem), permitiram administrar doses mais elevadas de radiação de forma muito seletiva, poupando o parênquima hepático não envolvido.

Até à data são poucos os estudos publicados sobre o efeito da RT em CHC com TVP. Entre eles, Toya *et al.* (43) demonstraram uma sobrevida global de 9,6 meses em 34 doentes com CHC e TVP. Outros estudos relataram uma sobrevida global de 10 meses ou mais, quando combinada a RT com outros tratamentos, nomeadamente com sorafenib e TACE, o que eventualmente possibilita tornar a RT um tratamento complementar em doentes com CHC (44).

Num dos maiores estudos, 412 pacientes com TVP foram tratados com 21-60Gy em frações de 2 a 5Gy em combinação com TACE sequencialmente. A sobrevida média foi de 10,6 meses com

uma taxa de sobrevivência de 2 anos de 23% enquanto uma elevada toxicidade foi observada em 10% dos doentes (49).

Outros estudos avaliaram a dose-resposta da RT no tratamento do CHC com TVP. A taxa de resposta foi ligeiramente mais promissora quando a dose biologicamente eficaz (BED) excedeu os 58Gy. Assim sendo, é privilegiada uma tentativa de administrar uma BED superior durante o tratamento do CHC e TVP com RT. Em contrapartida, esta situação em particular apenas pode ser alcançada em casos de CHC primário (de pequenas dimensões), onde tanto o CHC quanto a TVP podem ser cobertos pelo alto volume de dose alvo sem que se comprometa a função hepática. Na prática, uma vez que o CHC de grandes dimensões é o comumente diagnosticado, uma abordagem combinada de RT (com objetivo de destruir o trombo) com TACE (com foco no tratamento do tumor intra-hepático) é habitualmente preferida a fim de manter a tolerância normal à radiação dentro de um limite seguro (49).

São necessários mais estudos prospetivos para avaliar a eficácia clínica das combinações terapêuticas e a segurança do uso de RT em pacientes com CHC e TVP (47).

7.5 Radioembolização transarterial com Yttrium-90 (TARE) ou Radiação interna seletiva (SIRT)

O tratamento de SIRT ou TARE é uma modalidade terapêutica locorregional relativamente nova para CHC e outros tumores hepáticos, cujas doses de radiação são entregues via transcaterter (com partículas incorporadas com o radioisótopo 90) ao tumor de forma transarterial (50). Além da obliteração do suprimento arterial, o isótopo 90Y emite a radiação para o tecido tumoral resultando em necrose tumoral, incluindo tanto o CHC como o TTVP.

Jia Zhongzhi *et al.* demonstraram, numa meta-análise, uma taxa média de controlo da doença em 74,3% e sobrevida média de 9,7 meses após radioembolização 90Y em doentes com CHC e TVP. A sobrevida média foi de 12,1 meses para doentes com *Child-Pugh* A e 6,1 meses com *Child-Pugh* B. Doentes com TVP do tronco ou dos ramos, obtiveram uma sobrevida média de 6,1 e 13,4 meses, respetivamente (50).

A SIRT surge como uma terapia locorregional promissora para CHC não ressecável, não passível de TACE devido a doença difusa ou multifocal ou em alternativa à TACE. Embora, não existem ensaios clínicos randomizados que comparam diretamente SIRT com TACE, alguns estudos retrospectivos demonstraram resultados mais favoráveis e com perfis de segurança aceitáveis.

A toxicidade de SIRT é geralmente reduzida quando comprada com TACE. A síndrome de pós-embolização com febre, dor abdominal e enzimas hepáticas elevadas é rara, ao contrário do que acontece na TACE. Os efeitos adversos mais comuns na SIRT são: fadiga (em cerca de 40%)

e bilirrubina elevada (aproximadamente 20%). As complicações mais graves como pneumonite por radiação, colecistite de radiação, abscesso hepático e doença hepática induzida por radiação são descritas em menos de 1% (49). A ulceração gastrointestinal está descrita em 5%, no entanto estudos recentes relataram uma taxa de 0% de ulceração gastrointestinal.

Estão documentadas outras diferenças entre TACE e SIRT, nomeadamente a TACE requer pelo menos uma noite de internamento hospitalar enquanto que a SIRT é comumente realizada em ambulatório. Esta última técnica requer angiografia mesentérica para assegurar a inexistência de ramificações perto da posição desejada do cateter, como é o caso da artéria gastroduodenal ou a artéria gástrica esquerda, o que poderia resultar numa embolização indesejada. Como parte do mesmo procedimento pré-SIRT é injetada albumina agregada e marcada com tecnécio a partir da posição desejada do cateter com o objetivo de obter uma cintilografia ou SPECT que quantifique a fração de partículas embólicas possivelmente deslocadas para os pulmões (44).

Jia Zhonzhi *et al.* (50) demonstraram que o tratamento com Y-90 pode ser usado com segurança em doentes com circulação portal comprometida ao nível dos ramos portais de primeira ordem. E ainda demonstraram uma sobrevida média de 7 meses em doentes com CHC e TVP.

7.6 Procedimento Cirúrgico

Uma das opções terapêuticas que se discute quando existe a possibilidade do trombo tumoral se propagar e obstruir a totalidade do lúmen da veia, levando a insuficiência hepática ou hemorragia, é a ressecção cirúrgica. Este procedimento engloba dois modelos de abordagem: a trombectomia tumoral e a ressecção em bloco do trombo e veia seguida da sua reconstrução. A trombectomia tumoral é tecnicamente menos exigente e tem menor morbimortalidade associadas, quando comparada à ressecção em bloco, podendo, no entanto, resultar em tumor residual. Por outro lado, a ressecção em bloco, incluindo a bifurcação com ou sem a veia porta principal e/ou a veia contralateral, apesar das altas taxas de morbimortalidade, apresenta um melhor resultado oncológico (49). A escolha do tratamento depende dos centros e dos cirurgiões.

Deve ser considerada ressecção do trombo da veia porta em hepatectomia em doentes com TVP confinada a um ramo da veia porta. Com uma margem adequada de ressecção, reduz-se a possibilidade de recidiva intra-hepática. Quando a TVP se estende para ou além da bifurcação, deve ser considerada ressecção em bloco ou trombectomia. Se o fígado for cirrótico ou a ressecção não deixar um restante tecido hepático (49).

Para doentes elegíveis, o transplante hepático continua a ser o tratamento curativo definitivo para cirrose, bem como para o CHC. No entanto, devido às altas taxas de recorrência tumoral

pós-transplante nos casos de CHC com PVT, o transplante é habitualmente considerado contra-indicado.

A ressecção cirúrgica é habitualmente um procedimento realizado em centros especializados e geralmente tecnicamente inviável em doentes com TVP, uma vez associado a resultados menos benéficos (44).

O sistema de estadiamento mais comum para CHC, o sistema BCLC, não recomenda a ressecção cirúrgica em casos de TVP. A ressecção cirúrgica de CHC com TVP é amplamente realizada na Ásia, onde a hepatite B representa ser um fator predisponente e os doentes tendem a ter uma melhor função hepática subjacente.

Alguns centros descreveram resultados de sobrevida global para doentes com vários graus de invasão da veia porta variando de 9 a 33 meses. Os resultados da ressecção cirúrgica para tumores envolvendo o tronco da veia porta permanecem relativamente fracos com sobrevivência de 3 a 6% em 3 anos.

7.7 Stent da veia Porta

A colocação de um *stent* endovascular na veia porta pode aumentar o fluxo sanguíneo portal para o parênquima hepático em pacientes com CHC e TVP, e conseqüentemente diminuir a hipertensão portal e sintomas relacionados com esta (ex. hemorragia de varizes).

Estudos japoneses demonstraram uma diminuição da pressão portal em 3 mmHg, com uma taxa de permeabilidade de 53,6% ao ano e uma sobrevida global de 12,4 meses após colocação do *stent*.

Um outro estudo analisou doentes com TVP submetidos ao *stent* portal sob anestesia geral e demonstrou que 20% dos doentes desenvolveram complicações na forma de insuficiência hepática e que 7% acabaram por falecer nos primeiros 30 dias. Níveis de bilirrubina >30 µmol/L e uma abordagem cirúrgica aberta foram preditivos de mortalidade a curto prazo. Foi inferido neste mesmo estudo que a administração de TACE em 48% dos doentes após *stent* refletiu uma taxa de sobrevida de 12 meses em apenas 44% dos mesmos (49).

Ambos os estudos consideraram a colocação de *stents* um procedimento viável. Ainda assim, devido às complicações hemorrágicas e ao risco de disseminação do tumor durante o procedimento, esta terapêutica não é amplamente aceite (49).

TABELA 11: Opções de tratamento para o Carcinoma hepatocelular com TVP (44).

	Dados de sobrevida					Efeitos adversos	Comentários
	Sobrevida média	TTVP principal	Ramo TTVP	CP-A	CP-B		
Tratamento de suporte	2-4 mo						
Resseção cirúrgica	9-33 mo	9-10 mo				0%-6% mortalidade durante o procedimento	Realizada em centros específicos
Sorafenib	6-8 mo			8.1 mo		Reação alérgica, diarreia e fadiga	Recomendado por AASLD e EASL
Radioterapia externa	9.6 mo					Doença hepática induzida pela radiação	
TACE	7-10 mo	5.3 mo	10.2 mo	7.4 mo	2.5 mo	Falência hepática, síndrome pós-embolização	
Y-90 SIRT	5-17 mo	9 mo	17 mo	10.4 mo	5.6 mo	Fadiga, Hiperbilirrubinemia, ulceração GI	Atualmente, TVP é uma indicação para Y-90

7.8 Terapias Combinadas

Uma área ativa de investigação diz respeito à combinação de sorafenib com terapias locorregionais, como TACE e SIRT. Esta combinação pode maximizar a morte de células tumorais, prevenindo a revascularização compensatória em resposta a fatores pró-angiogênicos produzidos por células tumorais isquêmicas.

7.8.1 TACE e Sorafenib

O princípio desta opção terapêutica é o seu sinergismo. A hipoxia induzida por TACE em células tumorais sobreviventes resulta na libertação de fatores de crescimento angiogênicos (que contribuem para a recorrência tumoral e metástases). No entanto, este efeito é contrabalançado pelo sorafenib que suprime a proliferação de células tumorais exercendo efeitos anti-angiogênicos através do bloqueio do recetor VEGF-2 e VEGF-3 da tirosina cinase do recetor de crescimento derivado de plaquetas.

Zhu *et al.* (47) compararam os resultados da administração conjunta de TACE com sorafenib com a administração de TACE isolado. As conclusões foram que em tumores Vp2: TACE e sorafenib com sobrevida média de 15 meses *versus* 10 meses para TACE isolado; em tumores Vp3: TACE e sorafenib com sobrevida média de 13 meses *versus* 6 meses para TACE isolado e em tumores Vp4: não se observou quaisquer benefícios de sobrevivência entre os grupos (3 meses em ambos). Foi descrito um agravamento da função hepática em doentes com Vp4 submetidos a tratamento com a combinação de TACE e sorafenib.

Os dois maiores ensaios controlados randomizados para receber sorafenib, envolvendo 458 e 307 doentes com CHC não ressecável para receber sorafenib ou placebo pós TACE, relataram apenas benefícios modestos associados à adição de sorafenib (44).

Em geral, a segurança e eficácia de TACE e sorafenib combinados em doentes com TVP continua a ser determinada.

7.8.2 Sorafenib e RT

A combinação de sorafenib com radioterapia baseia-se na descoberta de que o sorafenib melhora a radiosensibilidade do CHC inibindo seletivamente a ativação induzida por radiação das vias VEGFR2 e quinase regulada por sinal extracelular (ERK), promovendo a apoptose induzida por radiação.

A administração simultânea de sorafenib e radioterapia, na forma de TARE ou radiação de feixe externo, atua sinergicamente no CHC avançado.

Han Kichang *et al.* (47) descreveram esta combinação como sendo teoricamente bem tolerada, com uma sobrevida média de 8,6 meses em doentes com CHC avançado e TVP ramificado. No entanto, é um estudo com amostra reduzida, o que faz com que esta combinação tenha uma significância limitada.

7.8.3 TACE e RT

É uma estratégia de combinação recém-introduzida que resulta em melhores resultados em doentes com CHC e TVP.

A redução da TVP com radioterapia pode inibir o crescimento tumoral intravascular e preservar o fluxo venoso portal adequado, impedindo a deterioração da função hepática, limitando a disseminação do tumor intra-hepático e facilitando tratamentos subsequentes para o tumor

primário. A radioterapia pode ainda aumentar os efeitos da quimioembolização subsequente, induzindo a regressão da derivação arterioportal do TTVP. Esta terapia combinada precisa ainda de ser avaliada por futuros estudos randomizados.

7.8.4 HAIC e RT

Não foram ainda descritas evidências significativas acerca desta combinação terapêutica.

TABELA 12: Opções de Terapias Combinadas para o CHC com TVP (47).

	Extensão do PTT (mo)		
	Sobrevida média	TTVP principal	Ramo TTVP
TACE e Sorafenib	11-13 mo	3 mo	13-15 mo
Sorafenib e RT	8.6-10.6 mo		
TACE e RT	10.6-12 mo	12 mo	
HAIC e RT	12.1 mo		

7.8.5 SIRT e Sorafenib

Poucos estudos encontram-se dirigidos à combinação de SIRT com sorafenib, por ser um tratamento relativamente recente. Um estudo publicado de 29 doentes com BCLC estadio B ou C tratado com SIRT Y-90 seguido de sorafenib iniciado 14 dias após o procedimento, descreveu taxas de sobrevida e efeitos adversos semelhantes quando comparados aos tratamentos aplicados separadamente (44).

A elegibilidade para o tratamento com sorafenib, quer em contexto de um ensaio quer uso clínico, exige uma função hepática mantida, idealmente no nível *Child-Pugh A*.

Uma série recente de 63 doentes com TVP e *Child-Pugh score* ≤ 7 tratados com SIRT Y-90 descobriu que a progressão de *Child-Pugh A* para *Child-Pugh B* ocorreu em 55% dos doentes. Sendo assim, pode ser prudente iniciar a terapia com sorafenib relativamente pouco tempo após procedimento, ao invés de se aguardar até à progressão do tumor, a fim de se obter o benefício de sobrevivência máximo antecipando a deterioração da função hepática do doente.

8. Discussão

Pretende-se, neste capítulo, tentar analisar, à luz dos conhecimentos atuais e de uma forma sucinta, a abordagem do tratamento efetuado no caso clínico apresentado.

O doente descrito, recorreu ao Serviço de Urgência, em janeiro de 2011, com dor e distensão abdominais e ascite. Ecograficamente, o fígado era de contornos irregulares e de parênquima heterogéneo, com dois nódulos hiperecogéneos, o maior com 7cm e o menor com 1,5cm. A TC descreveu hepatomegalia com contornos irregulares, com confirmação de presença de várias lesões focais de natureza sólida, localizadas sobretudo no lobo direito, havendo invasão do ramo direito da veia porta com um trombo expansivo no seu interior. A EDA evidenciou “varizes esofágicas”. Foi descrita a apresentação clínica de acordo com a literatura: sexo masculino, antecedentes de HBV e sinais e sintomas não específicos. Foi realizada a TC, exame referenciado na literatura, juntamente com a RM, com melhor sensibilidade e especificidade para CHC. Pela clínica, pela descrição dos exames de imagem e pelo seguimento do algoritmo diagnóstico representado na Figura 2 pode-se aferir o diagnóstico de CHC com BLCL C (com nódulos com mais de 2cm).

O estudo da função hepática revelou elevação das transaminases e da FA. A ALT é uma enzima encontrada em altas concentrações apenas no citoplasma do fígado, o seu aumento traduz lesão hepática.

O estudo etiológico da DHC de base revelou Ag HBs positivo que define uma infeção crónica por VHB, compatível com o antecedente pessoal de Hepatite B com 30 anos de evolução, portanto hepatite crónica ativa pelo VHB.

A elevação da AFP (52.509ng/mL) é um marcador de desenvolvimento do CHC. Segundo estudos, aproximadamente 79% dos doentes com CHC apresentam valores de AFP fora dos parâmetros normais, o que indica que a medição da AFP sérica continua a ser um bom meio auxiliar de diagnóstico.

Possibilita-nos estadiar o tumor, os seguintes dados:

TABELA 13: Classificação de *Child-Pugh* aplicada ao caso clínico no diagnóstico.

Parâmetros/Pontos	1	2	3
Albumina (g/dL)		3,3	
Bilirrubina (mg/dL)	0,8		
INR	1,09		
Ascite		Pouca	
Encefalopatia	Ausente		

Pela classificação *Child-Pugh*, no momento do diagnóstico, obteve-se um estadió B7. Segundo a classificação TNM, tratava-se de uma neoplasia T3N0M0 (Estadió IIIA), que significa tumor múltiplo com mais de 5cm ou um tumor envolvendo o ramo principal da veia porta, ausência de metástases ganglionares e ausência de metástases à distância. Pela classificação CLIP, obteve-se o valor 4 na soma dos parâmetros o que traduz uma sobrevida ao ano de apenas 4%.

TABELA 14. Classificação de CLIP aplicada ao caso clínico no diagnóstico

Parâmetros <i>Child-Pugh</i>	B:1
Morfologia do tumor	Multinodular e extensão <50% de neoplasia ▶ 1
Níveis de AFP	> 400 ng/mL ▶ 1
Invasão vascular macroscópica	Sim ▶ 1

Decidido, em reunião multidisciplinar, terapêutica sistêmica (paliativa) com sorafenib. Teve alta estabilizado, com indicação para voltar ao hospital a fim de iniciar a terapêutica no início de fevereiro de 2011. No dia 23/2/2011, um mês após o internamento anterior, recorreu ao Serviço de Urgência, com um quadro de desorientação, tremores e com agravamento das funções renal e hepática.

Com a deterioração do quadro e a análise destes parâmetros, concluiu-se tratar de um CHC em estadió C segundo BCLC, e *Child-Pugh* C11.

TABELA 15: Classificação *Child-Pugh* aplicada ao caso clínico no regresso ao Serviço de Urgência.

Parâmetros/Pontos	1	2	3
Albumina (g/dL)			2,4
Bilirrubina (mg/dL)			22,9
INR	1,68		
Ascite		Pouca	
Encefalopatia		Grau 1 ou 2	

Segundo toda a informação reunida, o prognóstico deste caso é muito reservado, e de acordo com a literatura, com tempo médio de sobrevida de 2,7 a 4 meses, comparativamente aos 10-24 meses de sobrevivência para pacientes com CHC sem TVP (44).

Embora nem todos os trombos da veia porta seja neoplásicos (TNVP), estão associados a um prognóstico muito reservado, considerando-se que o trombo descrito no caso clínico seja neoplásico e o estadiamento e a proposta terapêutica foi delineada com essa premissa (TTVP).

Relativamente à abordagem terapêutica, considerando as *guidelines* da EASL, sabe-se que a ressecção é a opção de tratamento de primeira linha para os doentes com nódulos solitários e função hepática bem preservada, com bilirrubina normal e gradiente de pressão venosa hepática ≤ 10 mmHg ou plaquetas $\geq 100\ 000$, em estadio de CHC precoce, (0-A), pelo que a ressecção era um tratamento excluído para este caso clínico. O transplante hepático é também um tratamento à partida excluído por ser considerado a opção de tratamento de primeira linha apenas para os doentes com tumores únicos menores que 5cm ou ≤ 3 nódulos com ≤ 3 cm (critérios de Milão), quando não adequados para ressecção. A ablação local com radiofrequência ou injeção percutânea de etanol é considerada o tratamento padrão para os doentes com tumores 0-A de BCLC não adequados para a cirurgia. Os outros tratamentos ablativos, tais como por micro-ondas ou a crioablação, estão ainda sob investigação. A ablação por radiofrequência é recomendada na maioria dos casos como o principal tratamento ablativo nos tumores com menos de 5cm devido um significativamente melhor controlo da doença. Pelo que faz com que estes dois tratamentos não sejam aplicáveis no caso clínico apresentado.

Somente em 2008, os dados com o sorafenib, demonstraram um benefício na sobrevida quando comparada com o placebo. Desde então, apesar de inúmeras tentativas de melhorar esses resultados, nenhum estudo demonstrou um benefício de sobrevivência sobre o sorafenib isolado. O sorafenib foi o tratamento escolhido para a abordagem terapêutica do caso clínico descrito. De acordo com as *guidelines* da EASL, o sorafenib é o tratamento sistémico padrão para o CHC e é indicado em doentes com função hepática bem conservada (*Child-Pugh A*) e com neoplasias avançadas (BCLC C), ou neoplasias com progressão sob tratamentos locorregionais. Não existem quaisquer biomarcadores moleculares ou clínicos para identificar as melhores respostas ao sorafenib, bem como não existe qualquer tratamento de segunda linha para os doentes com intolerância ou falha ao sorafenib. Neste contexto, são recomendados os melhores cuidados de suporte ou a inclusão de doentes nos estudos clínicos.

O suprimento único de sangue duplo para o fígado, a dependência do CHC no fornecimento de sangue arterial e a natureza hipervascular tornaram-no um alvo atraente para terapias locorregionais baseadas em cateter. Embora não exista uma técnica padronizada para a TACE ou aplicação universal em termos de número e frequência, o procedimento geralmente envolve o cateterismo seletivo de vasos arteriais de alimentação do tumor com a subsequente infusão de agentes citotóxicos seguido pela embolização dos vasos. Os estudos estabeleceram um papel para TACE em CHC em doentes selecionados (tamanho e características do tumor), excluindo doentes com invasão vascular metastática e/ou disseminação extra-hepática (4,5). Desde então, houve uma ampla aplicação de terapias locorregionais na prática clínica, muitas vezes além dos critérios daqueles usados em estudos clínicos.

A radioembolização é uma técnica recente que consiste numa abordagem baseada em cateter para a distribuição de esferas radiomarcadas (ítrio-90; Y90) no leito tumoral (6). Estudos com

terapias locorregionais como TACE e radioembolização com Y90 foram realizados para estabelecer a eficácia e segurança dessas abordagens em doentes com invasão vascular.

As diretrizes atuais do AASLD (51) descrevem a TARE como um tratamento promissor e efetivo, nem sendo ainda o tratamento *gold standard* devido à falta de evidência para melhorar a sobrevida de doentes com doença hepática *Child-Pugh* B e CHC avançado. Estudos com terapias locorregionais podem ser importantes para a tomada de decisão clínica, no entanto, até ao momento têm limitada a sua aplicabilidade. A combinação aparentemente mais segura e eficaz de TACE, SIRT e sorafenib em pacientes com CHC e TVP permanece como uma área de investigação pertinente, com vários ensaios clínicos a decorrer.

Sendo assim e analisando todas as hipóteses de tratamento atuais, a abordagem ao CHC com TVP poderia ter sido diferente daquela que foi adotada há 7 anos atrás, não descurando ainda assim do mau prognóstico desta neoplasia avançada.

Referências Bibliográficas

1. Aljumah A, Kuriry H, Zunaitan M Al, Ghobain M Al, Muaikeel M Al, Olayan A Al, et al. Clinical Presentation and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma in Saudi Arabia: A Tertiary Care Center Experience. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22:S1-S1. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=112958424&site=ehost-live>
2. Kew MC. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2014;1:115-25. Available from: <http://www.dovepress.com/hepatocellular-carcinoma-epidemiology-and-risk-factors-peer-reviewed-article-JHC>
3. Shaaban H, Shah N, Sidhom I. Chronic idiopathic non-cirrhotic portal vein thrombosis treated with a mesocaval shunt procedure and anticoagulation. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(3):211-2.
4. Tabibian N. Hepatocellular carcinoma in the United States. *Am Fam Physician*. 1988;38(4):115-21.
5. Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2006;12(47):7561-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171782>
6. Bae BK, Kim JC. The response of thrombosis in the portal vein or hepatic vein in hepatocellular carcinoma to radiation therapy. *Radiat Oncol J*. 2016;34(3):168-76.
7. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxí A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51(4):1274-83.
8. Maillard E. Épidémiologie, Histoire Naturelle Et Pathogenèse Du Carcinome Hépatocellulaire. *Cancer/Radiotherapie*. 2011;15(1):3-6.
9. Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De T, Ducreux M, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):908-43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827811008737>
10. Burtraw D, Palmer K. in the United States. *Clean Air*. 2000;68(2):745-50.
11. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics: 2011. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1999;49(2):1,33-64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10200776
12. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology*. 2008;48(1):137-45.

13. Borzio M, Trerè D, Borzio F, Ferrari AR, Bruno S, Roncalli M, et al. Hepatocyte proliferation rate is a powerful parameter for predicting hepatocellular carcinoma development in liver cirrhosis. 1998;96-101.
14. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Rev Assoc Med Bras. 2013;59(5):514-24.
15. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. Nat Rev Cancer [Internet]. 2006;6(9):674-87. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc1934>
16. 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 [Internet]. 2009;136(1):138-48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.014>
17. Europeia A. Recomendações de Orientação Clínica EASL : Doenças vasculares hepáticas * Recomendações de Orientação Clínica. 2016;64:179-204.
18. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology. 2006;43(6):1303-10.
19. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. Hepatology. 2007;46(2):430-5.
20. Colombo M. Natural history of hepatocellular carcinoma. 2008;91-7.
21. Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. Cancer [Internet]. 1986;58(11):2485-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2429757>
22. Tietge UJF, Schöfl C, Ocran KW, Wagner S, Böker KHW, Brabant G, et al. Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. Am J Gastroenterol. 1998;93(6):997-1000.
23. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, Cochran CS, Perdue JF, Rechler MM, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography. J Clin Invest. 1992;89(6):1958-63.
24. Jung M, Ahn JB, Chang JH, Suh CO, Hong S, Roh JK, et al. Brain metastases from colorectal carcinoma: Prognostic factors and outcome. J Neurooncol. 2011;101(1):49-55.
25. Lai CL, Ng RP, Lok ASF. The diagnostic value of the ratio of serum gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase in alcoholic liver disease. Scand J Gastroenterol. 1982;17(1):41-7.
26. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: A review. Ann Clin Lab Sci. 1990;20(2):98-105.
27. Nakashima T, Kojiro M. Pathologic characteristics of hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis [Internet]. 1986;6(3):259-66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3022387>
28. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural

- history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
29. CLIP. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2000;31(4):840-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733537>
 30. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *Hpb J*. 2005;7:35-41.
 31. Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De T, Ducreux M, et al. Clinical Practice Guidelines EASL - EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):908-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424438>
 32. Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, Ozaki N, Sakai Y, Satoh S, et al. Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: proposal as a standard therapy. *Ann Surg* [Internet]. 1998;227(3):433-9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1191282&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 33. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1527-36.
 34. North ACS. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Livers American Patients. 2017;(September).
 35. Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL. 5):59-65.
 36. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. *Hepatology* [Internet]. 1997;26(3):579-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9303486>
 37. Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol*. 2006;12(8):1165-74.
 38. Leal R, Alves DJ, Macedo FA. Trombose de veia porta: revisão de literatura e relato de caso. *Cad UniFOA*. 2012;18:101-8.
 39. Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2535-40.
 40. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: Pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol*. 2000;32(5):865-71.
 41. Tarantino L, Ambrosino P, Di Minno MND. Contrast-enhanced ultrasound in differentiating malignant from benign portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(32):9457-60.
 42. Rammohan A, Jeswanth S, Sukumar R, Anand L, Kumar PS, Srinivasan UP, et al. Percutaneous ultrasound-guided fine-needle aspiration of portal vein thrombi as a

- diagnostic and staging technique for hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*. 2013;38(5):1057-60.
43. Basit SA, Stone CD. Portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015;19(1):199-221. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2014.09.012>
 44. Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(12):3462-71.
 45. De Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56(SUPPL. 1):75-87.
 46. Yin J, Bo W-T, Sun J, Xiang X, Lang J-Y, Zhong J, et al. New Evidence and Perspectives on the Management of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2017;5(2):169-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28660155><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5472938>
 47. Han K, Kim JH, Ko GY, Gwon D Il, Sung DB. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombosis: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):407-16.
 48. Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Int Hepato-Pancreato-Biliary Assoc* [Internet]. 2017;1-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.016>
 49. Chan SL, Chong CCN, Chan AWH, Poon DMC, Chok KSH. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7289-300.
 50. Jia Z, Jiang G, Tian F, Zhu C, Qin X. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(5):353-9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612990422%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4103/1319-3767.191139>
 51. Finn RS, Zhu AX, Farah W, Almasri J, Zaiem F, Prokop LJ, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):422-35.