Clínica Universitária de Imagiologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Estadiamento e tratamento actual do carcinoma hepatocelular

Clark *et al*

RadioGraphics 2005

JB 01.02.2006

Introdução

- O carcinoma hepato-celular (CHC) causa 250.000 mortes anuais no mundo.
- Clinicamente, o CHC inicial é tipicamente silencioso, e a doença está frequentemente avançada quando é detectada.
- Sem tratamento, a sobrevida aos 5 anos é <5%.

Introdução

- A OMS estima que, em 2010, o CHC terá ultrapassado a neoplasia do pulmão como principal causa de mortalidade por cancro.

- Julga-se que a incidência crescente que se verifica nos idosos pode estar relacionada com a transmissão generalizada das hepatites víricas B e C nos anos ’60 e ’70, decorrente do uso de drogas intravenosas, partilha de seringas, actividade sexual não protegida e transfusão de sangue contaminado.

Introdução

- Um diagnóstico de CHC implica um mau prognóstico.
- A melhor sobrevida a longo prazo é obtida com o tratamento cirúrgico, mas apenas 20% dos doentes são candidatos à cirurgia na apresentação.
- Actualmente, os tratamentos paliativos nos doentes restantes incluem terapêutica sistémica, ablação por radiofrequência (RF), quimioembolização trans-arterial (TACE) e radioterapia (RT) selectiva.

Estadiamento

Estadiamento

- O estadiamento tumoral é um processo em constante evolução, importante tanto para a abordagem individual do doente como para o progresso da investigação oncológica.

- Actualmente, há vários sistemas de estadiamento para o CHC.

Estadiamento

- Uns incorporam parâmetros clínicos e radiológicos, sendo aplicáveis sobretudo a doentes com doença avançada, não candidatos para cirurgia

  (Okuda, Barcelona, Clinic Liver Cancer, Cancer of the Liver Italian Program [CLIP])

- Outros baseiam-se nos resultados da análise anatomo-patológica, sendo aplicáveis a candidatos para cirurgia

  (American Joint Committee on Cancer [AJCC]/Union Internationale Contre le Cancer [UICC], Liver Cancer Study Group of Japan)

Estadiamento

- Dada a heterogeneidade dos doentes com CHC e a pequena quantidade deles que é candidata à cirurgia, tanto os sistemas clínicos como histopatológicos são necessários.

Estadiamento: CLIP

- validado
- aplicável à maioria dos doentes
- fácil recolha de dados

Parameter Evaluated and Classification	Score
Child-Pugh class	
A	0
B	1
C	2
Tumor morphology	
Uninodular, extent ≤ 50% of liver	0
Multinodular, extent ≤ 50% of liver	1
Massive, extent > 50% of liver	2
α-Fetoprotein level (ng/mL)	
< 400	0
≥ 400	1
Portal vein thrombosis	
No	0
Yes	1

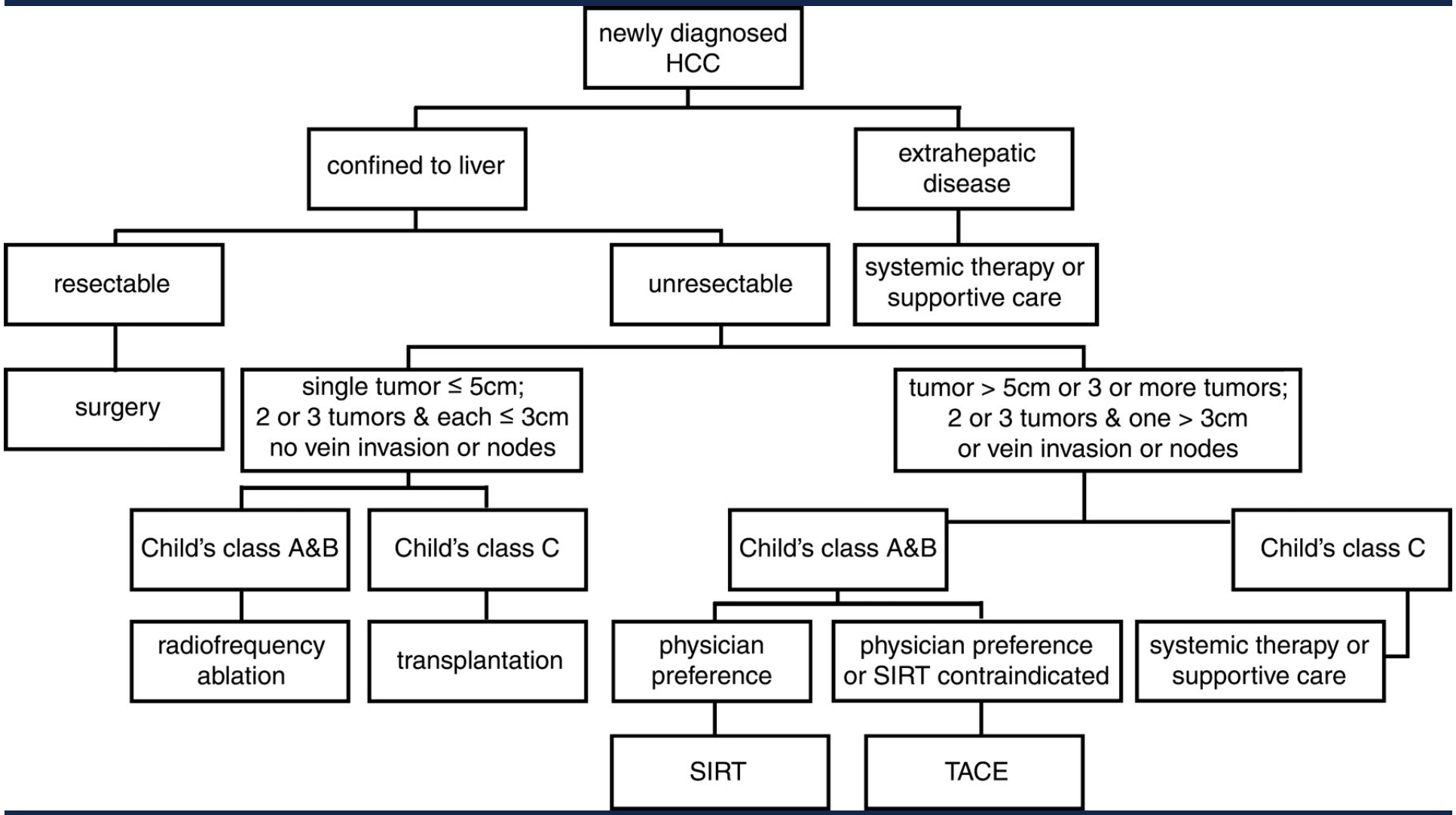
Estadiamento: AJCC/UICC Classification System

- validado
- baseado no TNM
- aplicável após ressecção ou transplante

Classification Parameter	Definition
Primary tumor	
TX	Cannot be assessed
T0	No evidence of tumor
T1	Solitary tumor without vascular invasion
T2	Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors with diameter ≤ 5 cm
T3	Multiple tumors with diameter > 5 cm or solitary tumor involving a major branch of the portal and/or hepatic vein
T4	Tumor or tumors directly invading adjacent organs other than gallbladder or causing perforation of visceral peritoneum
Regional lymph nodes	
NX	Cannot be assessed
N0	No metastasis to regional lymph nodes
N1	Regional lymph node metastasis
Distant metastasis	
MX	Cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
IIIA	T3, N0, M0
IIIB	T4, N0, M0
IIIC	Any T, N1, M0
IV	Any T, any N, M1
Histologic grade	
GX	Cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated
Fibrosis	
F0	Fibrosis score of 0–4 (no fibrosis to moderate fibrosis)
F1	Fibrosis score of 5–6 (severe fibrosis to cirrhosis)

Estadiamento: American Liver Tumour Study Group Modified TNM Classification and Staging System

Classification Parameter	Definition
Class	
TX, NX, MX	Not assessed
T0, N0, M0	Not found
T1	One nodule ≤ 1.9 cm
T2	One nodule 2.0–5.0 cm; two or three nodules, all < 3.0 cm
T3	One nodule > 5.0 cm; two or three nodules, at least one > 3.0 cm
T4a	Four or more nodules, any size
T4b	T2, T3, or T4a plus gross intrahepatic portal or hepatic vein involvement
N1	Regional (portal hepatis) node involvement
M1	Metastatic disease, including extrahepatic portal or hepatic vein involvement
Stage	
I	T1
II	T2
III	T3
IVA1	T4a
IVA2	T4b
IVB	Any N1, any M1


newly diagnosed HCC
confined to liver
extrahepatic disease
resectable
unresectable
systemic therapy or supportive care
surgery
single tumor ≤ 5cm; 2 or 3 tumors & each ≤ 3cm no vein invasion or nodes
tumor > 5cm or 3 or more tumors; 2 or 3 tumors & one > 3cm or vein invasion or nodes
Child's class A&B
Child's class C
Child's class A&B
Child's class C
radiofrequency ablation
transplantation
physician preference
physician preference or SIRT contraindicated
systemic therapy or supportive care
SIRT
TACE

Tratamento cirúrgico

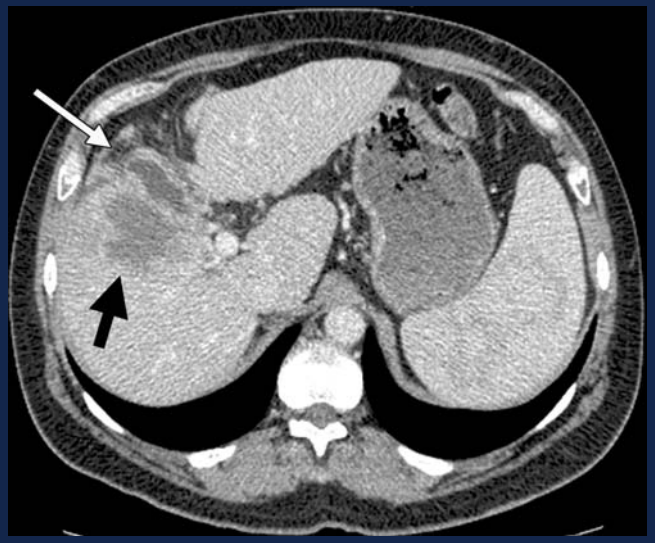
- Ressecção cirúrgica
- Transplante hepático

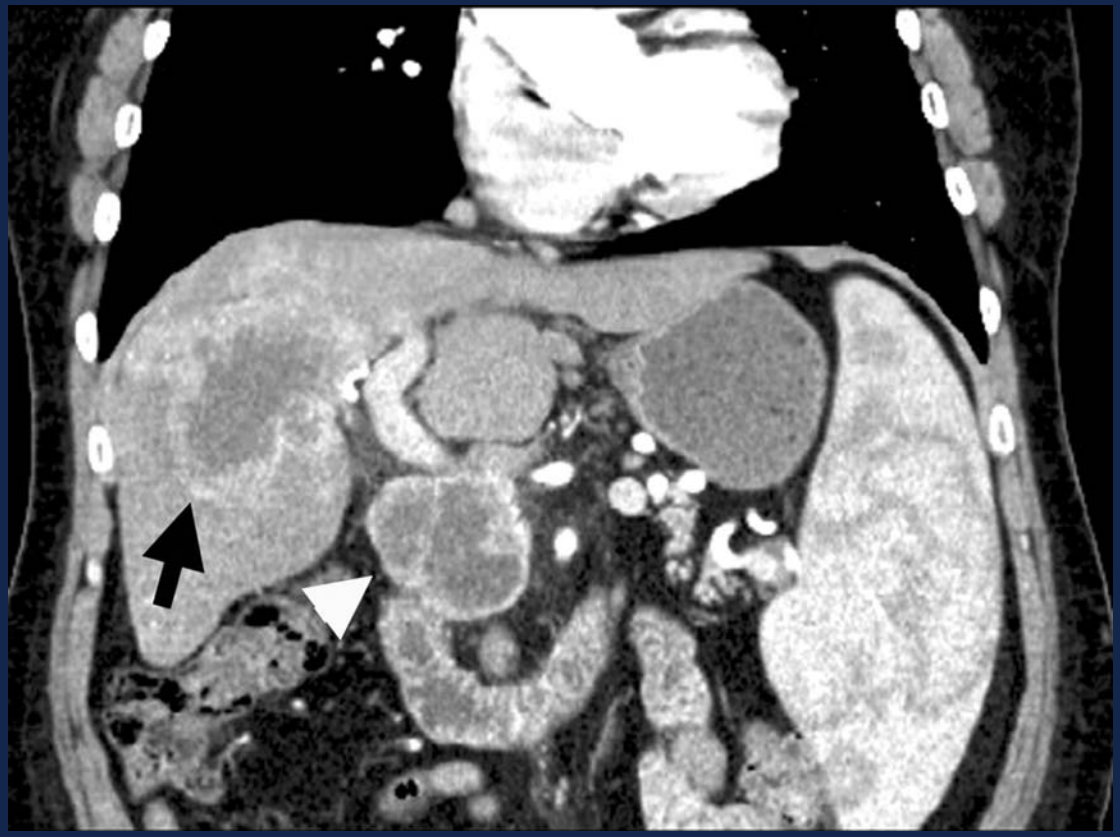
Tratamento cirúrgico

- A ressecção cirúrgica completa do tumor e o transplante hepático oferecem a melhor hipótese de cura para o CHC. Mesmo com a ressecção cirúrgica, a sobrevida aos 5 anos é de 30%.

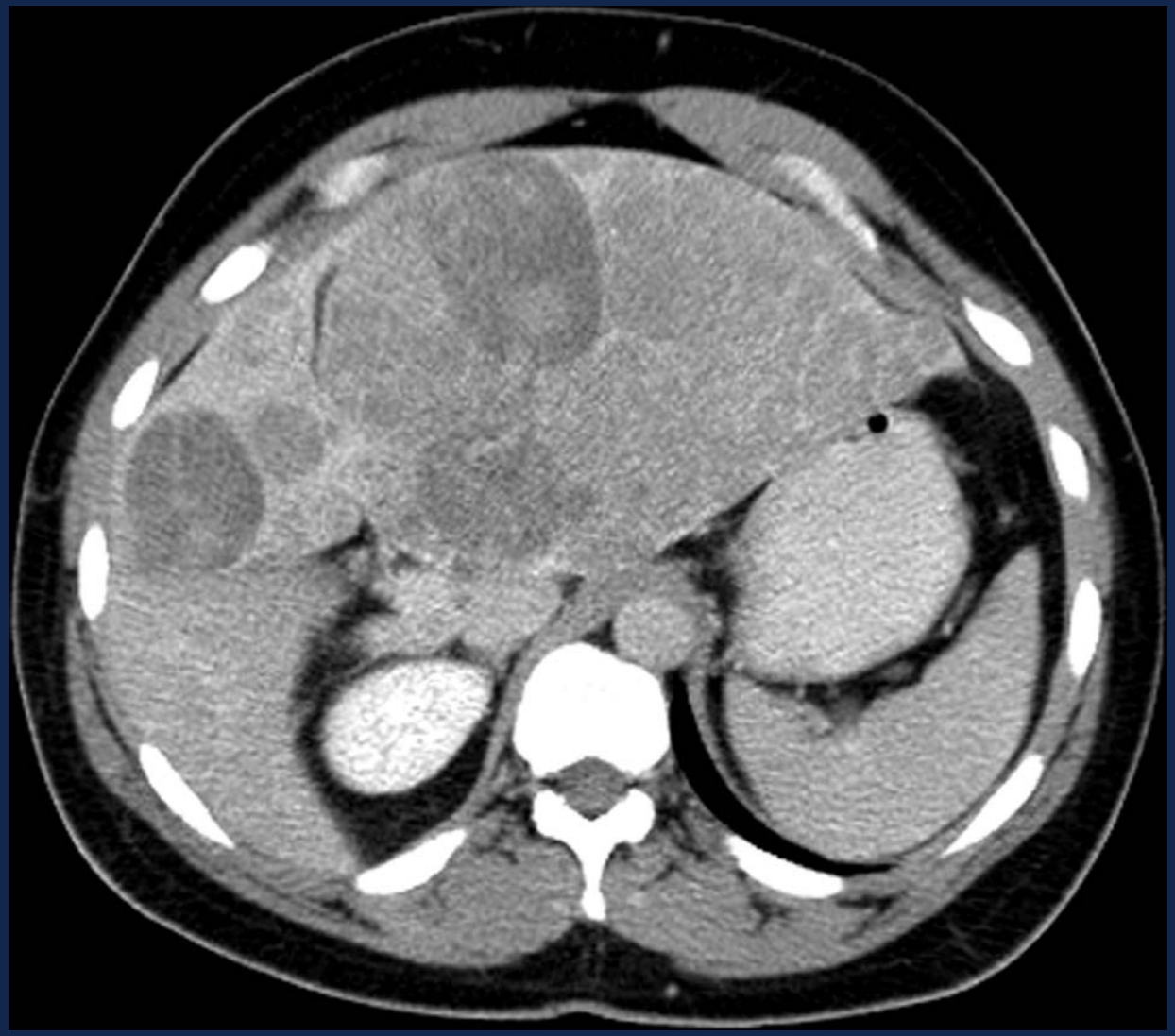
- Porém, a selecção dos doentes é fundamental, e a cirurgia é frequentemente impedida pela extensão da doença ou pela reserva hepática limitada.

Tratamento cirúrgico



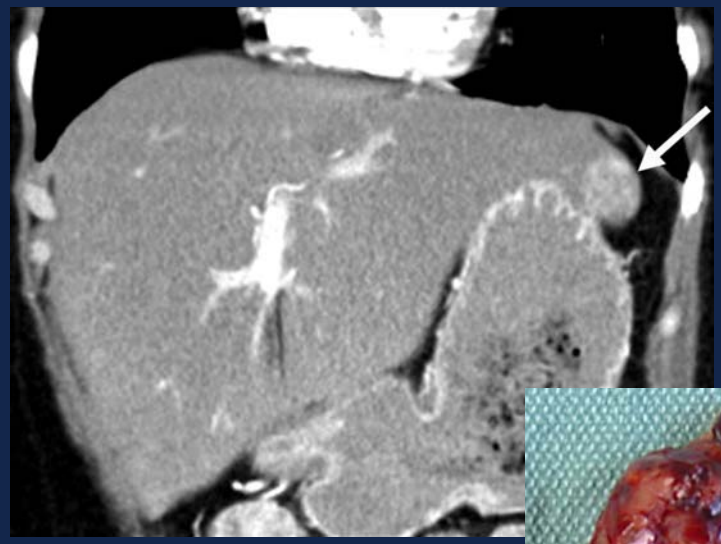


Tratamento cirúrgico



Tratamento cirúrgico

- A cirurgia com fins curativos é ideal para CHC pequenos, unifocais, sem invasão vascular, insuficiência hepática ou co-morbilidades.



Tratamento cirúrgico

- A sobrevida aos 5 anos para doentes candidatos à cirurgia com CHC <5cm e disfunção hepática limitada pode alcançar 60%.
- O sucesso do tratamento cirúrgico é menor no CHC mais avançado.
- O único critério de exclusão absoluto para a intervenção cirúrgica é o envolvimento extra-hepático do CHC.

Tratamento cirúrgico

- No entanto, muitos factores clínicos e morfológicos podem afectar o sucesso da cirurgia, levando à procura de formas alternativas de tratamento.

- O mais importante desses factores é a associação do CHC com a cirrose: a função hepática basal limita as funções de filtração e de síntese do fígado no período pós-operatório.

Tratamento cirúrgico

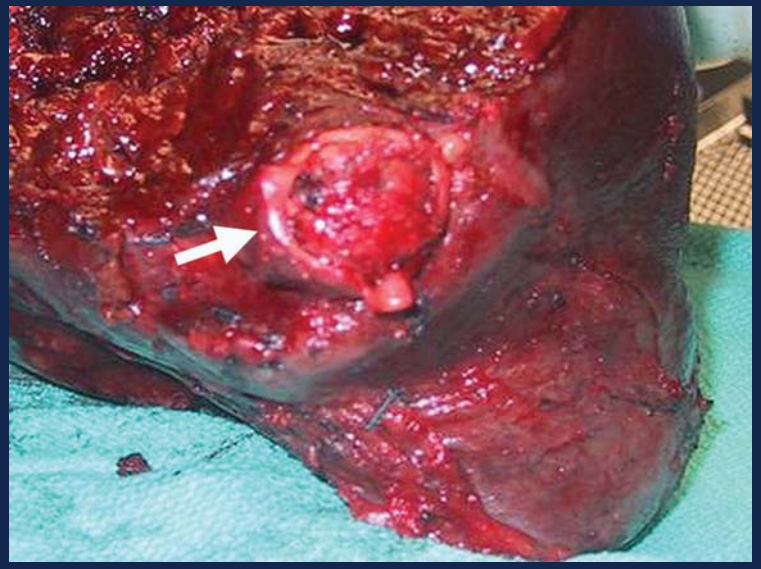
- Doentes com função hepática comprometida toleram pior a ressecção parcial, quando comparados com os que têm função hepática normal.

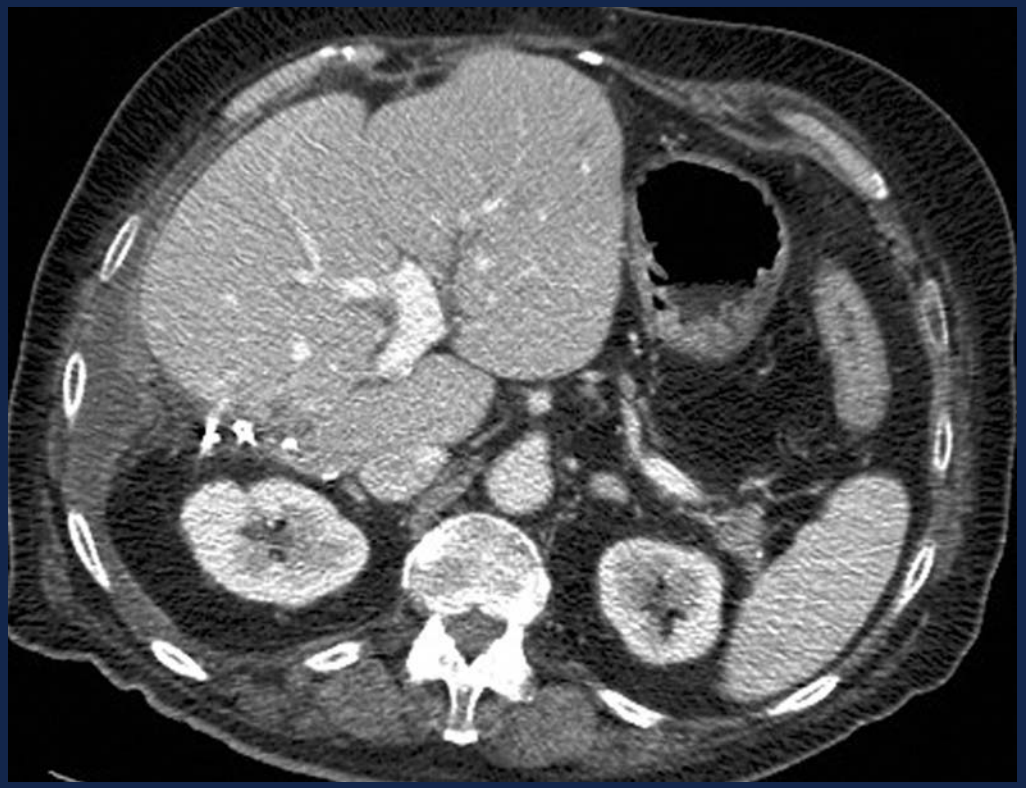
- Em geral, a terapêutica cirúrgica está limitada aos doentes na classe A de Child-Pugh, ou aos da classe B que tenham uma função hepática bem compensada.

Tratamento cirúrgico

- A invasão vascular macro- ou microscópica, que pode levar a perdas sanguíneas importantes durante a cirurgia, está também associada a uma taxa de recidiva aumentada.

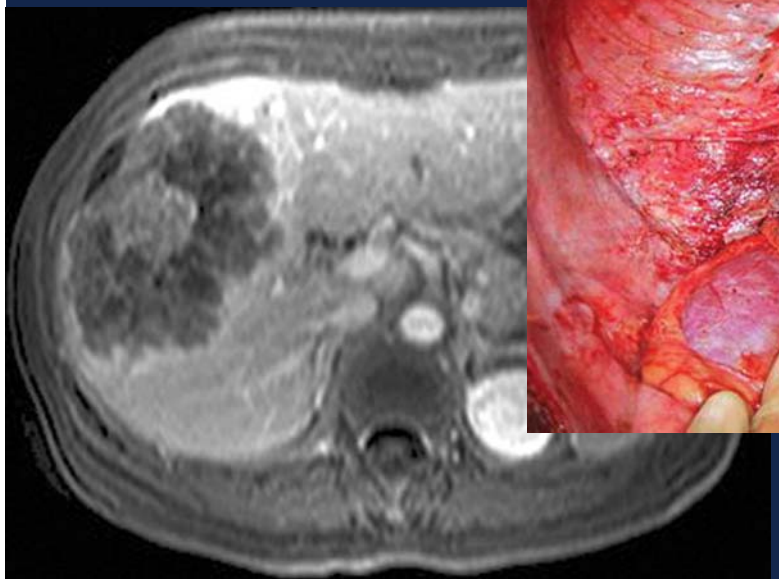
Tratamento cirúrgico

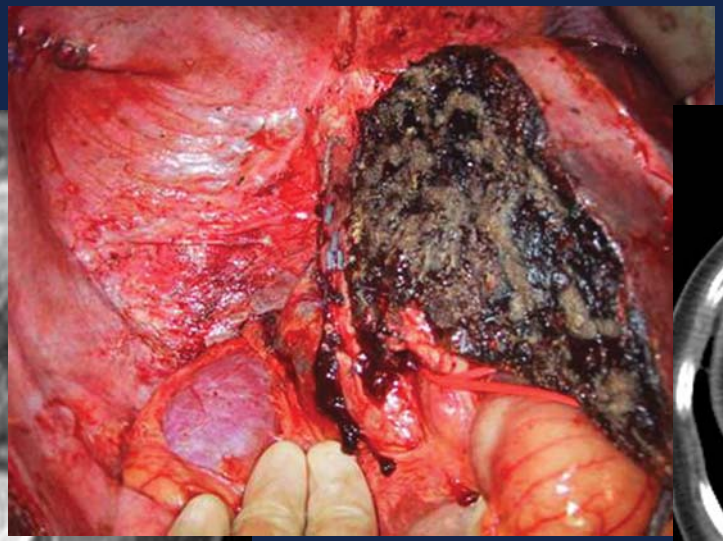




Tratamento cirúrgico

- Tumores grandes ou multifocais requerem ressecção mais extensa, mas esta só pode ser realizada em doentes sem fígado cirrótico ou naqueles na classe A de Child-Pugh.





Tratamento cirúrgico

- O transplante hepático potencialmente oferece uma boa hipótese de sobrevida a longo prazo, mas está reservado para doentes com CHC pequenos e na classe C de Child-Pugh, os quais não tolerariam sequer uma ressecção hepática limitada.

Tratamento cirúrgico

- Em 1996 Mazzaferro *et al.* demonstraram o efeito curativo do transplante em doentes com ≤3 nódulos com <3cm, ou com um nódulo solitário <5m, sem invasão vascular ou adenopatias.
  - sobrevida aos 4 anos: 85%
  - sobrevida aos 4 anos livre de doença: 92%
- Yao *et al.* propuseram a expansão dos critérios de selecção, sem efeito na sobrevivência, incluindo :
  - 1 tumor solitário com ≤6,5cm
  - ≤3 lesões ≤4,5cm, com um tamanho total ≤8cm

Tratamento cirúrgico

- A perspectiva de dadores vivos poderá expandir os critérios a mais alguns doentes, já que a disponibilidade de órgãos cadavéricos é uma das principais limitações ao transplante.
- O processo de priorização para transplantes nos EUA baseia-se num sistema de estadiamento que prevê a mortalidade em doentes com doença hepática crónica terminal.
- O objectivo da priorização é assegurar que os doentes mais graves têm acesso preferencial.

Tratamento cirúrgico

- A Radiologia pode desempenhar um papel importante na abordagem cirúrgica do CHC.

- Os radiologistas de diagnóstico devem estar familiarizados com as questões cirúrgicas comuns, quer para optimizar a aquisição de imagens, quer para dar resposta a essas questões nos respectivos relatórios.

Tratamento cirúrgico

- As técnicas seccionais com estudo dinâmico após CIV são críticas para caracterizar a doença.
- Uma descrição baseada na segmentação hepática de Couinaud pode permitir uma ressecção limitada e a preservação dos hepatócitos funcionantes.
- A angio-TC e a angio-RM podem identificar variantes anatómicas da vascularização.

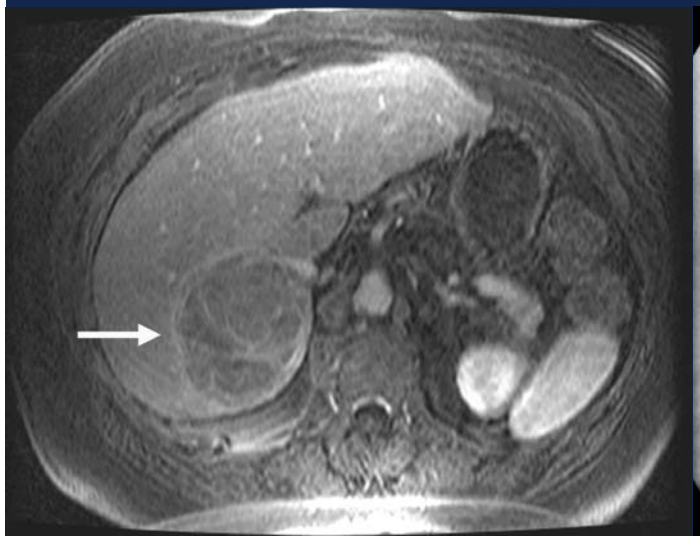
Tratamento cirúrgico

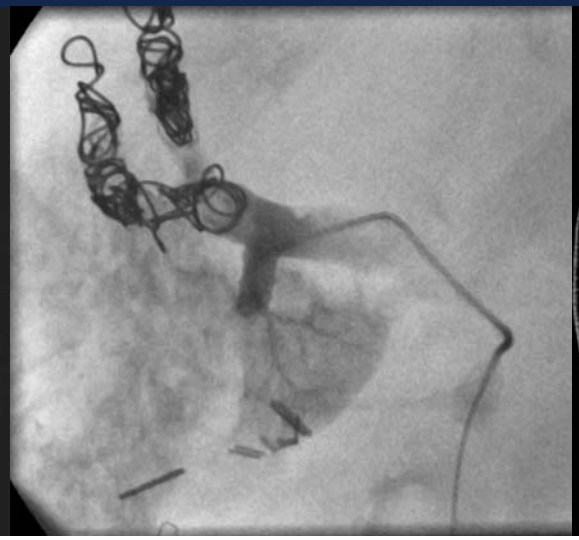
- Os radiologistas de intervenção também podem contribuir no tratamento cirúrgico:
  a) Ablação por RF e procedimentos angiográficos podem estabilizar a doença em candidatos para transplante em lista de espera.
  b) Candidatos para transplante com doença cirrótica avançada podem beneficiar de um TIPS enquanto aguardam por um órgão.
  c) Cirurgia pode ser complementada com RF percutânea para tratar doença residual ou recorrente no fígado restante.

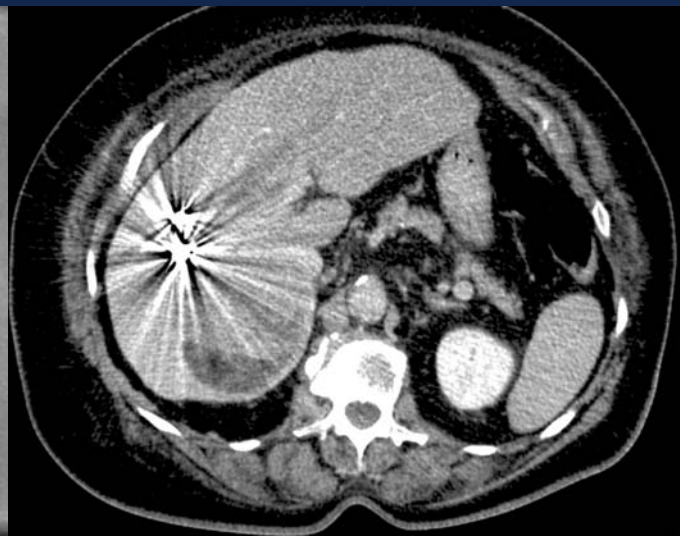
Tratamento cirúrgico

d) O ramo porta que perfunde o lobo doente pode ser embolizado, promovendo hipertrofia do contralateral. Porém, este procedimento envolve um risco elevado de falência hepática em doentes com cirrose avançada.

e) Procedimentos guiados por imagem podem resolver complicações após ressecção parcial ou transplante.







Tratamento cirúrgico

- Apesar dos avanços recentes nas modalidades de tratamento minimamente invasivas, a abordagem cirúrgica do CHC permanece a melhor hipótese de sobrevida a longo prazo em doentes elegíveis.

- Assim, não devemos focar a atenção apenas nas alternativas à cirurgia, mas devemos também desenvolver mecanismos que permitam que um maior n.º de doentes seja elegível para tratamento cirúrgico.

Modalidades não cirúrgicas

- Ablação química
- Ablação térmica
- TACE
- RT selectiva
- Terapêutica sistémica

Ablação química

- A ablação química envolve a infusão directa no tumor de um produto desnaturante como o etanol ou o ácido acético.

- A injecção percutânea de etanol nos CHC vem sendo usada há muitos anos com sucesso limitado.

Ablação térmica

- Muitos centros em todo o mundo mudaram para a ablação por RF, que parece permitir um controlo local mais efectivo da doença com menos sessões de tratamento.

- A ablação térmica envolve a morte do tecido pelo:
  - frio (crioablação)
  - calor (RF, micro-ondas, laser)

Ablação térmica

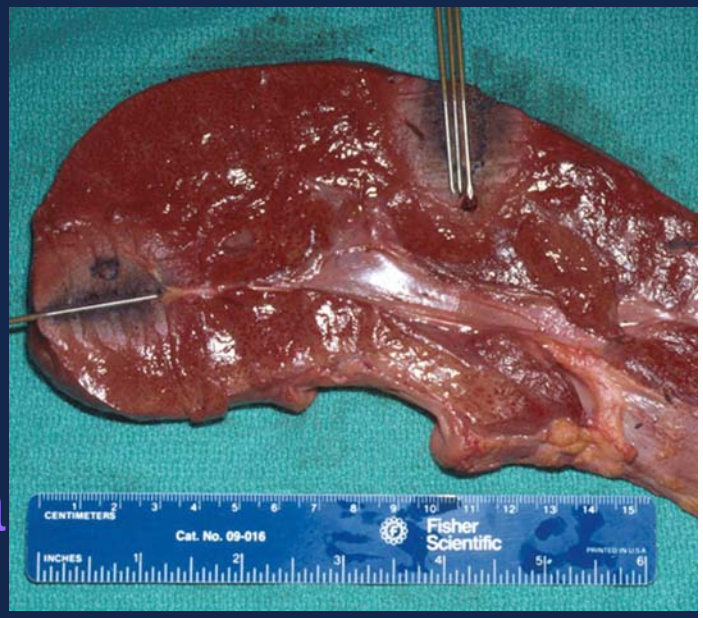
- Na ablação por RF utiliza-se uma corrente alterna (460kHz) para criar agitação iónica local, aquecimento por fricção e, em última análise, dano celular irreversível.

- A necrose de coagulação é alcançada a partir dos 50ºC.

Ablação térmica

- Os radiologistas utilizam a via percutânea guiada por imagem (US/TC) para inserir um eléctrodo agulha com uma haste isolada e uma ponta não isolada que se coloca no tumor.

- Ablação por RF também pode ser realizada no bloco operatório, por cirurgiões, guiada por laparoscopia.
- Alguns realizam ablação por RF conjuntamente com a hepatectomia parcial.



Ablação térmica

- A ablação por RF pode ser utilizada no CHC como modalidade isolada ou em combinação com outros métodos.
- Como modalidade isolada está reservada para o tratamento de lesões únicas ou multifocais irressecáveis.
- Não é exequível nas formas difusas ou infiltrativas de CHC.

Ablação térmica

- Os critérios para a sua utilização não estão estabelecidos.

- A maioria selecciona os doentes com base no tamanho da lesão, no n.º de lesões, e no grau de comprometimento hepático subjacente.
  - diâmetro $\leq$5cm
  - n.º <3 tumores

Ablação térmica

- Os casos correspondem em geral às classes A e B de Child-Pugh.
- Doentes com insuficiência hepática mais severa (classe C) podem ser candidatos para transplante, desde que não haja doença extra-hepática.
- Porém, quer devido à falta de dadores, quer pelas morbilidades associadas, muitos desses doentes recebem apenas QT e terapêutica de suporte.

Ablação térmica

- O sucesso do tratamento, quer em termos de execução da técnica, quer na sobrevida a longo prazo, varia com o tamanho da lesão e o ambiente envolvente.

Ablação térmica

- Vários estudos mostram que a necrose total do tumor pode ser atingida com uma única sessão em 80-90% dos tumores <3-5cm.

- Nos tumores de dimensões superiores a necrose foi obtida em apenas 48%.

- Se, com a tecnologia actual, a RF for encarada como um tratamento isolado, então o limite superior para o tamanho do tumor será provavelmente 5cm.

Ablação térmica

- Tal como com a cirurgia, a necrose tumoral imediata e completa não traduz necessariamente a sobrevida a longo prazo.

Ablação térmica

- As estruturas anatómicas que rodeiam o tumor afectam tanto o risco do procedimento como o seu sucesso potencial.

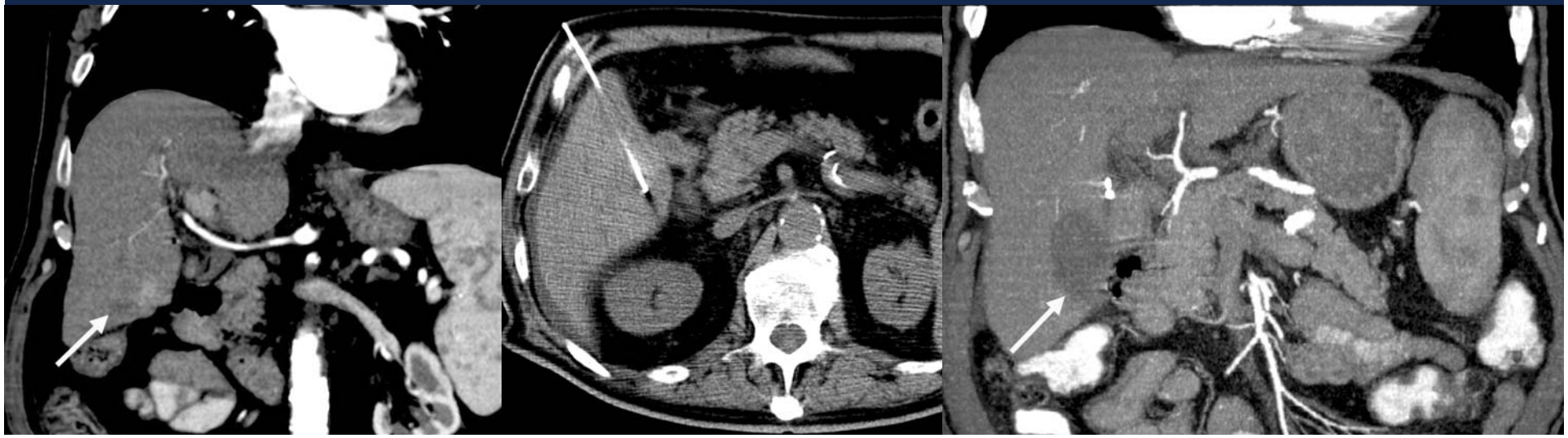
- O CHC num fígado cirrótico é particularmente apropriado para RF, devido à dureza da pseudo-cápsula que frequentemente o rodeia.

Ablação térmica

- O fluxo sanguíneo nos vasos adjacentes ao tumor pode dissipar o calor e consequentemente afectar o tamanho e a morfologia da zona ablacionada.
- Nos tumores localizados próximo da vesícula biliar e grandes canais biliares deve ter-se cuidado par não danificar estas estruturas.
- Em tumores muito periféricos existe um risco remoto de ruptura capsular e dano para os órgãos adjacentes.

Ablação térmica

- O procedimento deve incluir a ablação de uma margem de 1cm de tecido hepático normal em torno do tumor (a mesma margem recomendada para a maioria das ressecções cirúrgicas).

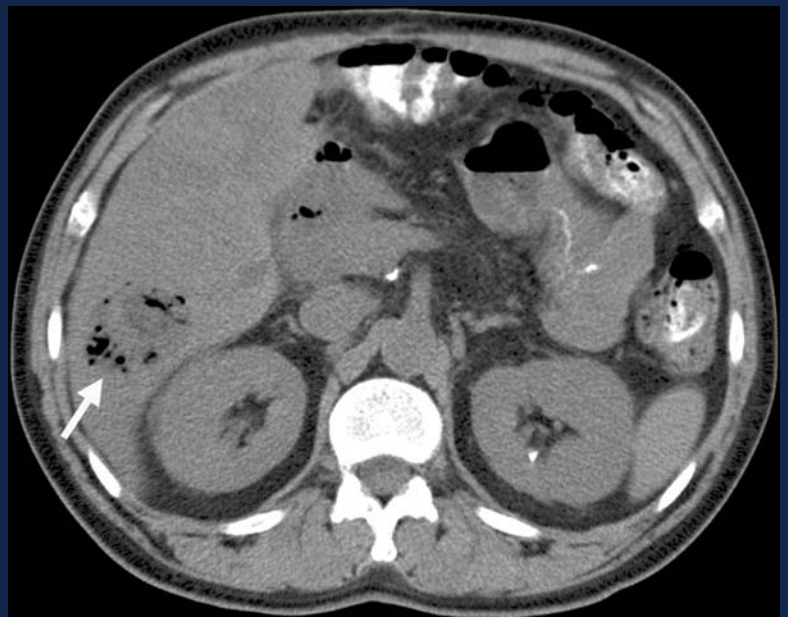


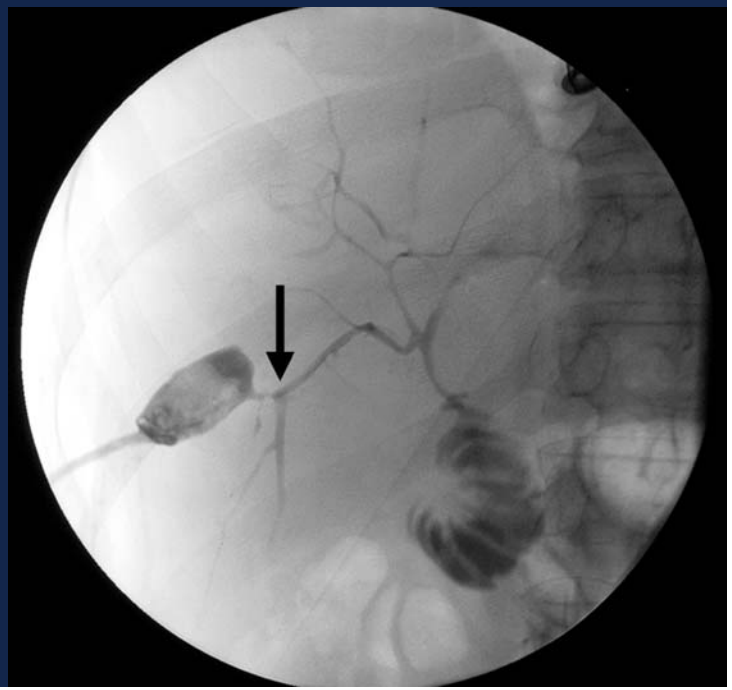
Ablação térmica

- As vantagens da RF, em comparação com outras modalidades terapêuticas locais / regionais incluem:
  - Possibilidade de repetição do procedimento
  - Eficácia local alta
  - Preservação do parênquima hepático normal adjacente
  - Baixa taxa de complicações
  - Baixo custo

Ablação térmica

- Complicações possíveis da RF incluem:
  - Dor, náuseas, hemorragia, abcessos, sementeira tumoral no trajecto do eléctrodo, ascite, derrame pleural, lesão das vias biliares, queimadura de órgãos adjacentes





Ablação térmica

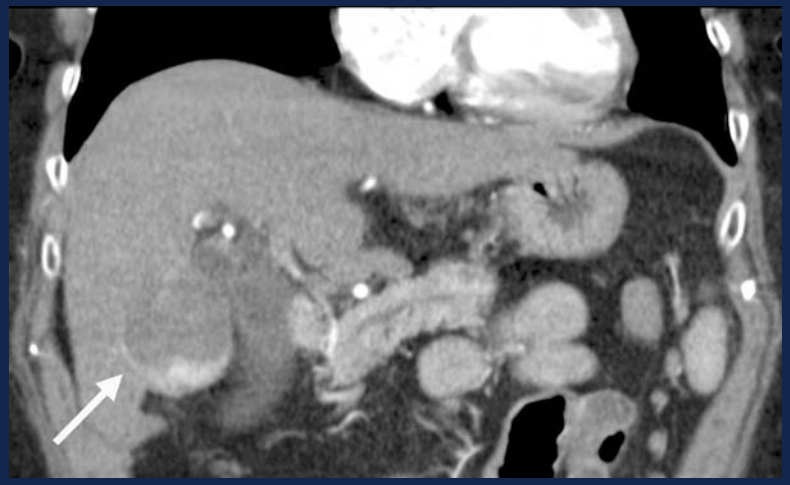
- Coagulopatia e ascite aumentam o risco de hemorragia peritoneal incontrolável e devem ser corrigidas antes do tratamento.

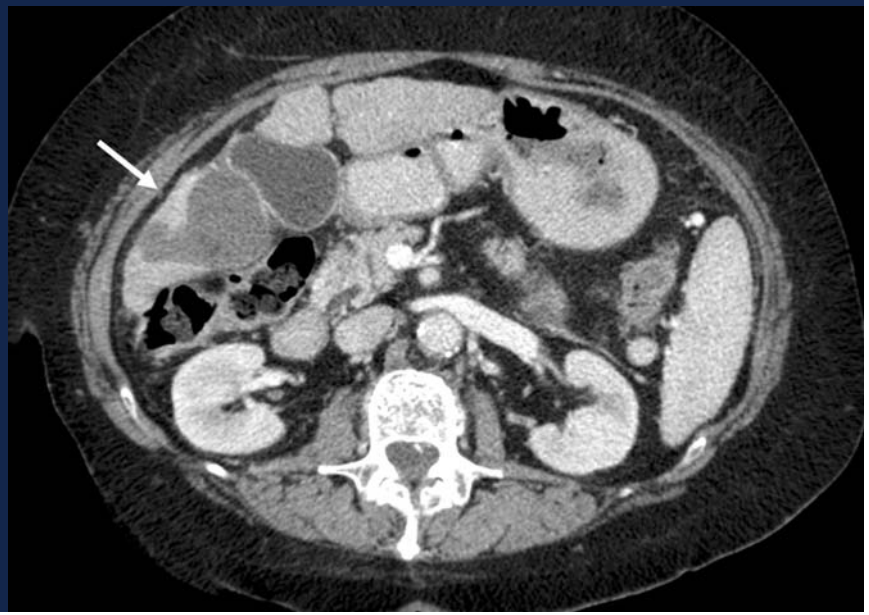
- Não deve haver infeção activa.

Ablação térmica

- Os riscos associados à RF de tumores periféricos podem ser minimizados através de:
  - instilação de água estéril, diminuindo o risco de lesão dos órgãos adjacentes (não soluções salinas)
  - Variação no posicionamento do doente
  - RF com visualização directa por laparotomia

Ablação térmica





Ablação térmica

- Apesar de a cirurgia permanecer como tratamento standard dos pequenos CHC, as orientações podem ser alteradas no futuro próximo, à medida que surgirem resultados de investigações a longo prazo da ablação por RF.

- São necessários ainda estudos que comparem a RF com a cirurgia, para determinar quais os doentes que podem beneficiar mais de cada uma das abordagens.

TACE

- O suprimento sanguíneo hepático duplo e a propensão das neoplasias para serem vascularizadas a partir da circulação arterial são utilizados pelos intervencionistas com fins terapêuticos.

- Foram desenvolvidos vários protocolos de injecção de fármacos e/ou embolização arterial por catéter para doentes não candidatos a tratamentos mais definitivos.

TACE

- Os CHC indicados para quimioembolização são geralmente grandes, infiltrativos e/ou multifocais.
- Os portadores desses tumores têm frequentemente disfunção hepática severa, mas os procedimentos trans-arteriais só não devem ser realizados naqueles que não toleram stress algum no fígado envolvente.
- Assim, doentes com classe C de Child-Pugh são geralmente enviados para terapêutica sistémica e medidas de suporte.

TACE

- Outras condições que aumentam substancialmente o risco da terapêutica trans-arterial incluem trombocitopenia ou leucopenia severas, insuficiência cardíaca ou renal, coagulopatia não corrigível, ascite, oclusão da veia porta com fluxo hepatófugo, e anatomia arterial atípica que aumente o risco de lesão dos órgãos gastrointestinais adjacentes.

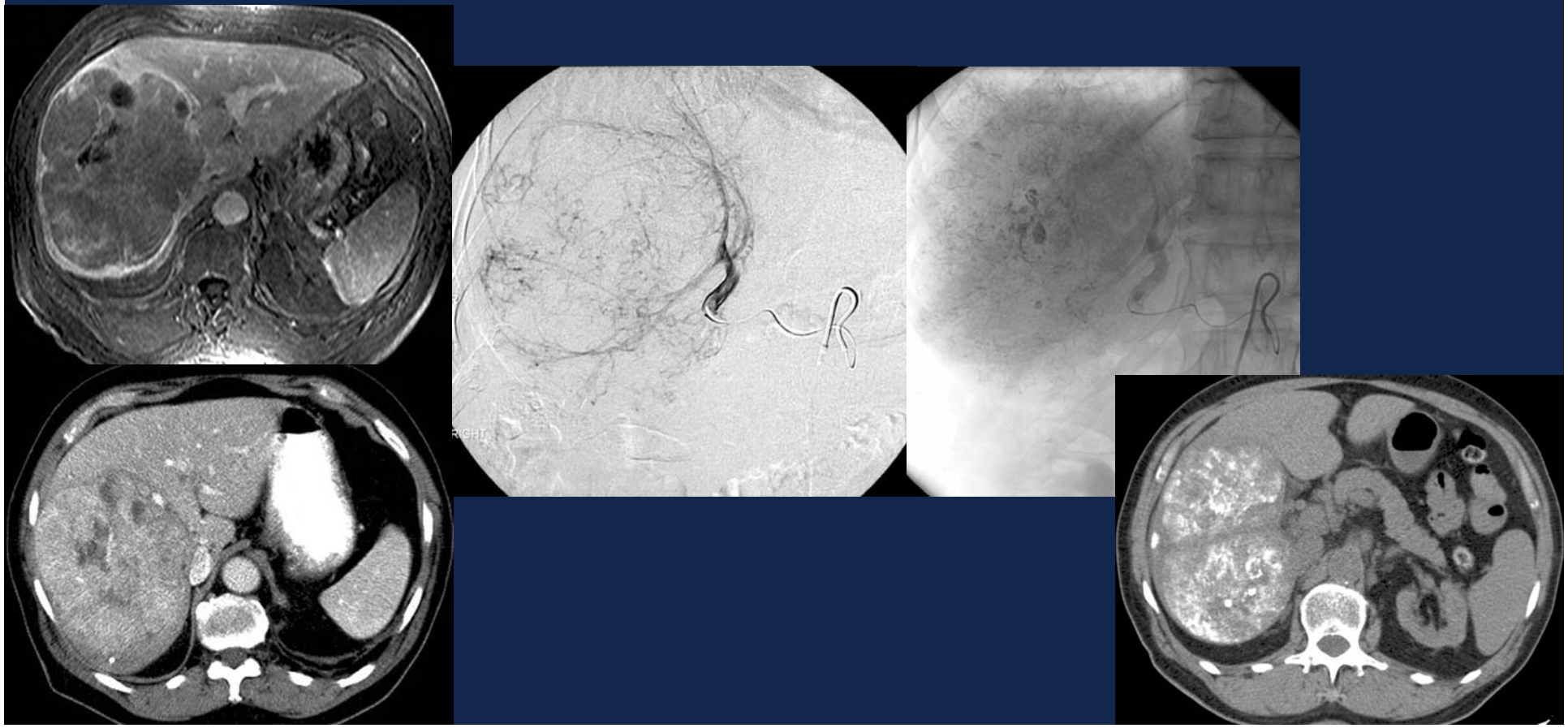
TACE

- Muitos agentes farmacêuticos e protocolos de embolização foram já usados em TACE para abordagem do CHC irressecável.

- Uma fórmula comum contém 100mg de cisplatina, 50mg de doxorrubicina e 10mg de mitomicina C, numa emulsão estabilizada com um produto de contraste iodado lipídico (ethiodol), que ajuda a concentrar as drogas na vascularização tumoral.

TACE

- Após cateterização selectiva, esta solução é injectada directamente no aporte sanguíneo arterial do tumor.



TACE

- Uma controvérsia técnica é se esse procedimento deve ser complementado com embolização arterial para ocluir os vasos que alimentam o tumor.

- A anóxia causa um aumento na permeabilidade dos tecidos e na concentração local dos agentes terapêuticos.

TACE

- Para além disso, a oclusão do fluxo sanguíneo impede a lavagem dos fármacos aumentando assim o tempo de exposição do tecido neoplásico ao fármaco.

- Porém, há evidência de que a hipóxia produzida pela embolização promove também a formação de novos vasos no CHC, por estimulação da expressão dos vários factores angiogénicos.

TACE

- Finalmente, a oclusão permanente desses vasos pode impedir tratamentos subsequentes por catéter.

- Assim, permanece duvidoso se a embolização arterial deve ser incluída no tratamento trans-arterial do CHC.

RT selectiva

- A RT selectiva envolve a colocação de um agente radioactivo no tumor após cateterização directa guiada por fluoroscopia.

- Vários isótopos foram investigados para o CHC, sendo o yttrium 90 (90Y) o mais utilizado nos EUA.

RT selectiva

- Para facilitar a previsibilidade do fornecimento do 90Y, o isótopo é administrado com microesferas de resina insolúveis e não biodegradáveis (20-35µm).

- Como na TACE, as microesferas são injectadas para o suprimento arterial do tumor.

RT selectiva

- Os shunts A-V associados ao CHC têm especial importância na RT selectiva, pela possibilidade de lesões rádicas pulmonares potencialmente letais.
- Para o evitar, os doentes são previamente testados com injecção intra-arterial de macroagregados de albumina marcados com 99mTc, seguida de cintigrafia torácica e abdominal.
- A existência de shunt A-V de mais de 20-30% para os pulmões requer limitação da dose ou mesmo abandono do procedimento.

RT selectiva

- Outros aspectos que afastam o doente da RT selectiva e o aproximam da TACE incluem RT hepática externa prévia.

Terapêutica trans-arterial

- Tanto a TACE como a RT selectiva já mostraram aumentar a sobrevida em doentes com CHC não candidatos para cirurgia.
- O sucesso da TACE tem variado muito entre publicações, em grande parte devido às diferenças na selecção dos doentes.
  - Taxas de sobrevida:
    - 34-88% no 1º ano
    - 33-64% no 2º ano
    - 18-51% no 3º ano

Terapêutica trans-arterial

- Por ser uma inovação recente, não há dados em larga escala acerca da aplicação da RT selectiva.
- Várias instituições reservam-na para tumores nos quais a TACE falhou.
- São necessários estudos que comparem a TACE com a RT selectiva para determinar quais os doentes que beneficiam de cada um dos tratamentos.

Terapêutica sistémica

Terapêutica sistémica

- A eficácia da terapêutica sistémica no CHC tem sido mínima, em parte devido à alta taxa de expressão genética de proteínas de resistência às drogas.

- Para além disso, a maioria dos doentes com CHC têm disfunção hepática, o que limita quantitativa e qualitativamente a QT fornecida.

Terapêutica sistémica

- O papel da QT é sobretudo paliativo e envolve o controlo dos efeitos do crescimento tumoral e minimização dos sintomas relacionados com a neoplasia.

- O aumento da sobrevida é limitado.

Terapêutica sistémica

- Estão a ser desenvolvidos anticorpos monoclonais para o CHC.

- Dado que são orientados para um determinado ligando nas células tumorais, minimizam os efeitos colaterais e não devem sofrer o efeito das resistências às drogas que têm limitado a QT sistémica nestes tumores.

Conclusão

Conclusão

- O CHC inicial é tipicamente silencioso e a doença está normalmente avançada quando é detectada.

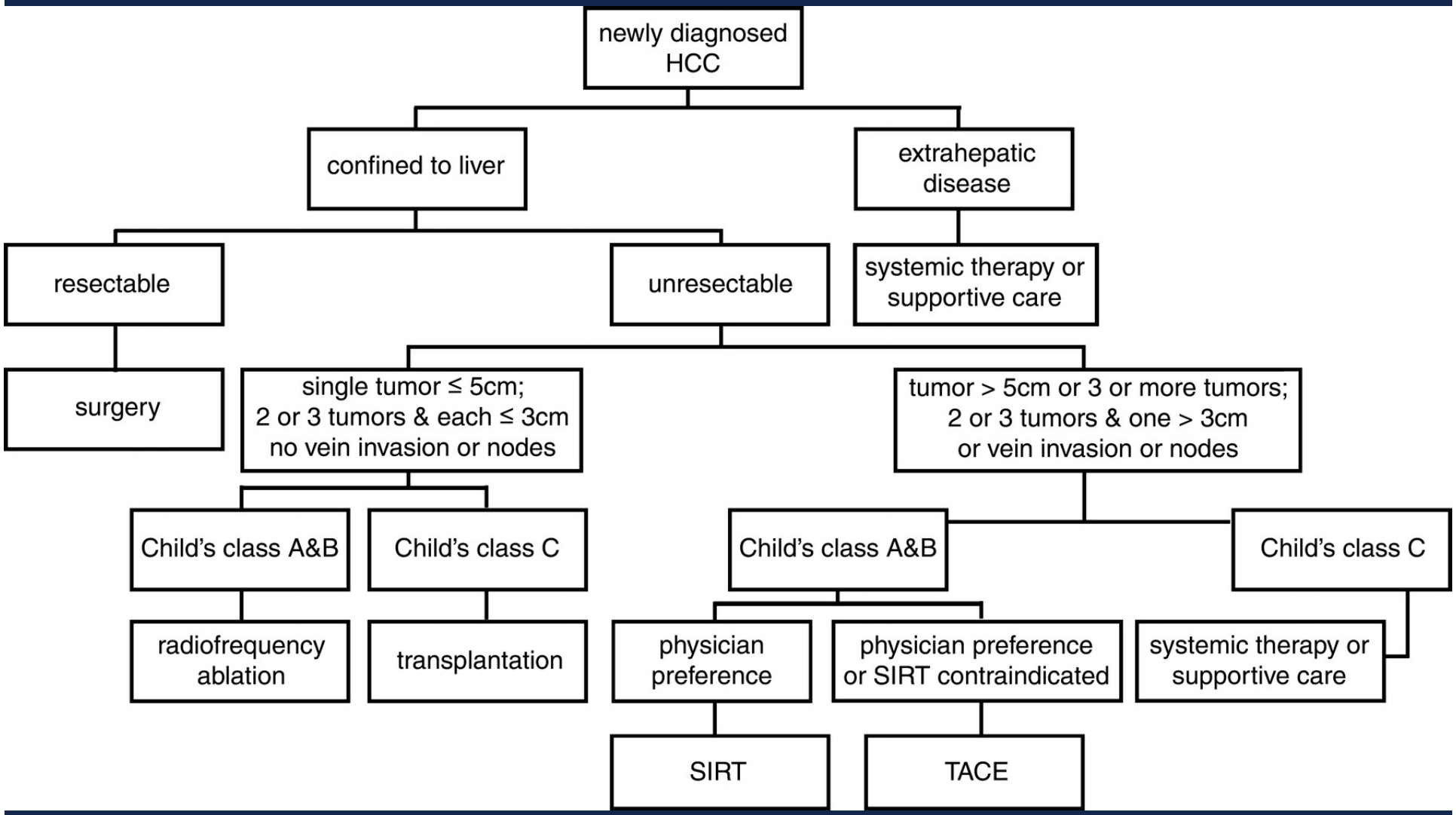
- A ressecção cirúrgica completa e a transplantação hepática oferecem a melhor hipótese de cura do CHC. No entanto, a cirurgia é muitas vezes impossibilitada pela extensão da doença ou pela deficiente reserva funcional hepática.

Conclusão

- A alcoolização percutânea tem sido usada ao longo de anos com sucesso limitado.
- Muitas instituições passaram a utilizar a ablação por RF, que aparenta um melhor controlo da actividade local da doença com menor n.º de procedimentos.
- Os CHC indicados para tratamento trans-arterial por catéter são habitualmente grandes, infiltrativos e/ou multifocais.

Conclusão

- Os novos agentes marcados renovam esperanças de um maior sucesso da terapêutica sistémica, já que não são envolvidos pelos mecanismos de resistência a drogas que têm limitado a eficácia dos agentes de QT já desenvolvidos.


newly diagnosed HCC
confined to liver
extrahepatic disease
resectable
unresectable
systemic therapy or supportive care
surgery
single tumor ≤ 5cm; 2 or 3 tumors & each ≤ 3cm no vein invasion or nodes
tumor > 5cm or 3 or more tumors; 2 or 3 tumors & one > 3cm or vein invasion or nodes
Child's class A&B
Child's class C
Child's class A&B
Child's class C
radiofrequency ablation
transplantation
physician preference
physician preference or SIRT contraindicated
systemic therapy or supportive care
SIRT
TACE