

# AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR À QUIMIOEMBOLIZAÇÃO ATRAVÉS DO EXPLANTE

## *Response to chemoembolization for hepatocellular carcinoma post liver transplantation: evaluation of the explant*

Yuri Longatto Boteon<sup>1</sup>; Amanda Pinter Carvalheiro da Silva<sup>1</sup>; Elaine Cristina Ataíde<sup>2</sup>; Plínio Turine Neto<sup>3</sup>; Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** O transplante hepático é empregado no tratamento do carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos que se enquadram nos Critérios de Milão com resultados adequados. A quimioembolização é utilizada como padrão ouro para downstaging em pacientes com lesões que se apresentam no momento do diagnóstico fora dos critérios para transplante de fígado. **Objetivo:** Nosso objetivo foi avaliar a resposta tumoral em pacientes submetidos a quimioembolização no pré-transplante hepático, através da análise do fígado explantado após a realização da intervenção cirúrgica. **Material e Método:** Foram avaliados 17 pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado entre junho de 2009 e dezembro de 2012 por carcinoma hepatocelular, que apresentaram tratamento prévio através da quimioembolização com lipiodol e doxorrubicina no Hospital das Clínicas da Unicamp. Foram excluídos pacientes com lesão infiltrativa ou com trombose de porta não tumoral. A resposta ao tratamento foi avaliada por tomografia computadorizada de abdome multislice. A média de realização do downstaging ao transplante foi de 3,38 meses. **Resultados:** A análise do fígado explantado demonstrou necrose tumoral menor que 25% em três pacientes, de 25-50% em dois pacientes, de 50-90% em três pacientes e maior que 90% em nove pacientes. A média de sobrevida foi de 75% em um ano, 64% em três anos e 47% em cinco anos. Não houve nenhuma recidiva nesse grupo estudado. O comprometimento microvascular à avaliação do explante nas lesões residuais foi visto em 17,64% dos casos. **Conclusão:** A quimioembolização é um procedimento utilizado em pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular para fins de downstaging e inclusão do paciente nos critérios para transplante ortotópico de fígado, apresentando resposta satisfatória com indução de necrose tumoral e sem evidência de recidiva em longo prazo após a realização do transplante.

**Descritores:** Carcinoma Hepatocelular; Quimioembolização Terapêutica; Transplante Hepático.

### INTRODUÇÃO

O câncer de fígado é a sexta neoplasia mais comum em todo o mundo; é a terceira principal causa de mortalidade relacionada ao câncer e, na maioria dos países, o carcinoma hepatocelular (CHC) representa cerca de 70 a 85 % dos casos de câncer primário de fígado. É uma doença complexa, associada a muitos fatores de risco, sendo a cirrose pelo vírus da hepatite B responsável por 50 a 80 % dos casos de CHC em todo o mundo, ao passo que 10 a 25 % desses são resultado da infecção pelo vírus da hepatite C.<sup>1</sup>

O tratamento *gold-standart* para pacientes com CHC associado à cirrose é o transplante ortotópico de fígado (TOF), uma vez que todos os locais potenciais de recorrência da doença no fígado remanescente são eliminados e a substituição hepática reestabelece a função hepática normal. Os critérios de Milão (um único tumor inferior ou igual a 5 cm ou até três tumores, cada um menor ou iguais a 3 cm) foram adotados pela United Network for Organ Sharing (UNOS), como critério ideal para orientar o transplante de fígado para o CHC. No entanto, pacientes que apresentam o diagnóstico de CHC inicialmente superior a T2 (lesão única, 2-5 cm; duas ou três lesões, todas de, no máximo, 3 cm) são geralmente excluídos para TOF

#### Instituições:

<sup>1</sup> Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP, Brasil

<sup>2</sup> Unidade de Transplante Hepático da Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP, Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Cirurgia Geral da Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP, Brasil.

#### Correspondência:

Dra. Elaine Cristina de Ataíde.  
Rua Zerillo Pereira Lopes, 651/37, CEP 13087-757, Campinas/SP, Brasil.  
Tel/Fax.: (55) 19 3289-1577  
Email: elaineataide@gmail.com

Recebido em: 10/12/2012

Aceito em: 11/01/2013

cadavérico, especialmente pelas orientações atuais para lista de prioridades sobre o MELD.<sup>2</sup>

Os tratamentos disponíveis para esses pacientes com doença em estágio avançado não elegíveis para TOF como situação especial são quimioembolização transarterial (TACE, do inglês Transcatheter arterial chemoembolization) e ablação tumoral por radiofrequência ou com etanol, mas seus resultados são altamente variáveis em pacientes com CHC. A quimioembolização induz obstrução arterial aguda, o que leva a uma necrose isquêmica do tumor e por isso tem sido usada como uma terapia neoadjuvante, seguida por TOF naqueles pacientes cujos tumores responderam a essa terapia e, conseqüentemente, enquadraram-se nos critérios de Milão para transplante.<sup>3</sup>

No entanto, a eficácia dessas terapias em downstaging tumoral ainda não é bem estabelecida, portanto, não tão bem aceitas. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a resposta tumoral em pacientes submetidos à TACE no pré-transplante hepático, através da análise do fígado explantado.

## MATERIAL E MÉTODO

Foram submetidos a TOF entre junho de 2009 e dezembro de 2012, por CHC, em nossa instituição, 61 pacientes. Desses, 17 apresentaram tratamento prévio através da quimioembolização com lipiodol e doxorubicina, seja para downstaging tumoral ou para evitar o “dropout” da fila de espera. Todos os pacientes realizaram tomografia computadorizada de abdome para controle do tratamento, após quatro a seis semanas do procedimento; caso preencham os critérios de Milão, são incluídos em lista de espera para transplante hepático. Todos os pacientes foram submetidos ainda à tomografia multislice de tórax e cintilografia óssea para excluir lesões metastáticas. Os critérios de exclusão para o TOF foram: lesão com infiltração vascular, progressão do tumor a despeito da quimioembolização saindo dos critérios de Milão. Foram analisadas variáveis sócio demográficas como etiologia, idade, sexo, nível alfa-fetoproteína, MELD real na ocasião do transplante, tempo após inclusão em lista até a realização do transplante e invasão microvascular. Foi realizada a análise histopatológica do fígado explantado para avaliação da resposta à quimioembolização, avaliando o grau de necrose tumoral. Conforme o grau de necrose, os pacientes foram divididos em grupos: menor que 25%, 25-50%, 50-90% e maior que 90%. Foi analisada a média de sobrevida desses pacientes em um ano, três anos e cinco anos.

## RESULTADOS

Entre os 61 pacientes submetidos a TOF em nossa instituição no período estudado como situação especial devido à presença de carcinoma hepatocelular, 17 foram submetidos à TACE com lipiodol e doxorubicina. Desse grupo, em três pacientes a indicação do procedimento foi o downstaging tumoral e nos demais para prevenção do dropout da fila de transplante. Os dados sócio-demográficos são apresentados na Tabela 1. Em nossa amostra, treze pacientes eram do sexo masculino e quatro, do feminino; a idade média na

ocasião da inclusão em lista para transplante hepático foi 56 anos, variando de 38 a 70 anos. Os níveis séricos de alfa-fetoproteína antes do procedimento oscilaram de 2,37ng/ml a 932,10ng/ml, com uma média de 187ng/ml. Quando isolados, os três pacientes do grupo com indicação de downstaging tumoral, a média foi 515,25ng/ml. A média do MELD real foi de 12, variando de 20 a 9.

**Tabela 1:** Variáveis sócio-demográficas

Gênero (masculino/ feminino)	13 / 4
Idade média	56 anos
Média alfa-fetoproteína	187 ng/ml
MELD real (média)	12,85
Tempo após inclusão em lista ao transplante	3,38 meses
Invasão microvascular	3 / 18
<b>Etiologia</b>	
VHC	12
VHB	3
Outros	2

O tempo médio de espera em fila da inclusão ao transplante hepático foi 7,5 meses e oscilou de um a nove meses. Invasão microvascular da lesão esteve presente em três dos 17 pacientes (17,64%). Em relação à etiologia da hepatopatia, 66,6% dos pacientes eram portadores do hepatite pelo vírus C, 22,22% de hepatite pelo vírus B e 11,11% de outras etiologias, como álcool e criptogênica.

A análise histopatológica do fígado explantado demonstrou necrose tumoral menor que 25% em três casos (17,64%), de 25-50% em dois (11,76%), de 50-90% em três (17,64%) e maior que 90% em nove pacientes (52,94%) (Tabela 2). A média de sobrevida foi de 75% em um ano, 64% em três anos e 47% em cinco anos. Não houve nenhuma recidiva nesse grupo estudado. O comprometimento microvascular à avaliação do explante nas lesões residuais foi visto em 17,64% dos casos (Tabela 3).

O intervalo médio da realização do procedimento ao transplante foi de 3,38 meses.

**Tabela 2:** Grau de necrose tumoral após a quimioembolização

< 25%	3 (17,64)
25 - 50%	2 (11,76%)
50 - 90%	3 (17,64%)
> 90 %	9 (52,94%)

**Tabela 3:** Avaliação tumoral pré-quimioembolização e do fígado explantado

Características do tumor	Pré-quimioembolização	Fígado explantado
<b>Número de tumores</b>		
Máximo / Mínimo	04 / 01	05 / 01
Média	1,33	2
<b>Diâmetro do maior tumor (em centímetros)</b>		
Máximo / Mínimo	4,8 / 1,91	5,4 / 1,8
Média	3,18	2,78

## DISCUSSÃO

A quimioembolização é a infusão intra-arterial do agente quimioterápico no ramo da artéria hepática nutridor do tumor combinada com a embolização desse suprimento vascular. É utilizada no tratamento do CHC como uma opção curativa para nódulos de pequeno tamanho (em torno de 3 cm ou menor), como uma ponte para o transplante hepático em lesões que se enquadrem nos Critérios de Milão, servindo para retardar a progressão tumoral e aumentando o tempo de permanência em lista, visto que é relatada na literatura taxas de dropout de pacientes em fila de até 20%,<sup>4</sup> ou para downstaging tumoral para lesões que estavam fora dos critérios, trazendo de volta ao estágio T2 da Classificação da American Liver Tumor Study Group Modified Tumor-Node-Metastasis Staging Classification (ALTSG). Em casos avançados, pode servir para interrupção da progressão da doença. Suas contraindicações absolutas são a encefalopatia hepática e uma bilirrubina total maior que 3 mg/dl.

Aproximadamente 15% dos pacientes portadores de CHC podem ser submetidos à ressecção cirúrgica, porém alguns tumores de pequeno tamanho não são operáveis, pelo grau de acometimento do parênquima hepático pela cirrose, sendo a opção de tratamento o transplante hepático. Os melhores resultados do transplante são alcançados em tumores até o estágio T2, onde há consenso para sua indicação.<sup>4,5</sup>

Em nosso estudo, 29,5% dos pacientes submetidos a TOF como situação especial pelo CHC foram submetidos a TACE com doxorubicina. Desse grupo, a indicação do procedimento em 17,64% (três casos) foi downstaging tumoral e os demais para prevenção do dropout da fila de transplante. Seu uso como terapia locoregional evitando a progressão tumoral para pacientes listados tem sido aceito, porém sem aceitação uniforme de um benefício oncológico.<sup>5</sup>

Em nosso estudo, a análise histopatológica do fígado explantado demonstrou necrose tumoral menor que 25% em três pacientes (17,64%), de 25-50% em dois (11,76%), de 50-90% em três (17,64%) e maior que 90% em nove pacientes (52,94%). Outro estudo que fez avaliação histológica semelhante demonstrou decréscimo do tamanho da lesão de 30% em 35,5% dos pacientes, aumento do tamanho da lesão em até 20%, em 35,5%, e uma resposta no grupo intermediário entre esses eventos de 29% com doença estável.<sup>4</sup> Este estudo relata ainda que 23% dos pacientes com tumores em estágio III/ IV apresentaram downstaging para o estágio TII após o procedimento, tornando-se candidatos ao transplante de fígado.<sup>4</sup>

Encontramos média de sobrevida de 75% em um ano, 64% em três anos e de 47% em cinco anos, que é similar à sobrevida dos nossos pacientes submetidos a TOF por hepatopatia crônica. A literatura apresenta dados de sobrevida semelhantes nesses grupos em outros serviços.<sup>4,5</sup> Invasão microvascular da lesão esteve presente em três dos 17 pacientes (17,64%), demonstrando maior agressividade tumoral e maior risco de recidiva da doença, entretanto no período de seguimento não foi observado nenhum evento.

## CONCLUSÃO

A quimioembolização transarterial é um procedimento utilizado em pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular para fins de downstaging tumoral e inclusão do paciente nos critérios de Milão o para transplante ortotópico de fígado, bem como para evitar a progressão tumoral e a saída da lista de espera, apresentando resposta satisfatória com indução de necrose tumoral e sem evidência de recidiva em longo prazo após a realização do transplante.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Liver transplantation is used in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients who meet the Milan criteria with appropriate results. The chemoembolization is used as gold standard for downstaging in patients who present with lesions at diagnosis outside the criteria for liver transplantation. **Purpose:** Our objective was to evaluate the tumor response in patients undergoing chemoembolization in the pre-liver transplantation by analysis of explanted liver after realization. **Methods:** We evaluated 17 patients who underwent orthotopic liver transplantation between June 2009 and December 2012 by hepatocellular carcinoma who had prior treatment by chemoembolization with doxorubicin at the Hospital of Unicamp. Patients with infiltrative lesion, hypovascular or not tumor portal vein thrombosis were excluded. Response to treatment was evaluated by multislice computed tomography. The average realization of downstaging transplantation was 3,38 months. **Results:** Analysis of explanted liver tumor necrosis showed less than 25% in 3 patients, 25-50% in 2 patients, 50-90% 3 patients and more than 90% in 9 patients. The average survival was 75% at one year, 64% at 3 years and 47% at 5 years. There was no recurrence in the study group. The microvascular impairment in the evaluation of residual lesions on the explanted liver was seen in 17.64% of cases. **Conclusion:** chemoembolization is a procedure used in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma for purposes of downstaging and to meet the Milan criteria for orthotopic liver transplantation presented satisfactory response inducing tumor necrosis and no evidence of recurrence in the long term after transplantation.

**Keywords:** Carcinoma, Hepatocellular; Chemoembolization, Therapeutic; Liver Transplantation.

**REFERÊNCIAS:**

- 1- Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5-13.
- 2- Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of Neoadjuvant Transarterial Chemoembolization to Downstage Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation. *Ann Surg*. 2008;248:617-25;
- 3- Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, Bass NM, Kerlan, Jr RK, et al. A Prospective Study on Downstaging of Hepatocellular Carcinoma prior to Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:1505-14.
- 4- Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl*. 2003 Jun;9(6):557-63.
- 5- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti, F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-99.