

INFLUÊNCIA DA CAUSA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR NA SOBREVIDA DE PACIENTES APÓS RESSECÇÃO

Influence of hepatocellular carcinoma etiology in the survival after resection

Felipe de Lucena Moreira **LOPES**, Fabricio Ferreira **COELHO**, Jaime Arthur Pirolla **KRUGER**, Gilton Marques **FONSECA**, Raphael Leonardo Cunha de **ARAUJO**, Vagner Birk **JEISMANN**, Paulo **HERMAN**

Trabalho realizado na Unidade de Fígado, Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

DESCRIPTORIOS: Carcinoma hepatocelular. Hepatectomia. Análise de sobrevivida. Etiologia. Prognóstico.

Correspondência:

Felipe de Lucena Moreira Lopes
E-mail: flmlopes@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 15/12/2015
Aceito para publicação: 22/03/2016

HEADINGS - Carcinoma, hepatocelular. Hepatectomy. Survival analysis. Etiology. Prognosis.

RESUMO - Racional: O carcinoma hepatocelular (CHC) é o mais frequente tipo de câncer primário do fígado e a sua incidência vem aumentando nas últimas décadas, tornando-o hoje a terceira causa de morte por câncer no mundo. A ressecção hepática é um dos tratamentos mais eficazes para ele com taxas de sobrevivida em cinco anos de 50-70%, especialmente para pacientes com nódulo único e função hepática preservada. Alguns estudos mostraram pior prognóstico para os pacientes com CHC cuja causa é a infecção por vírus B ou C. Isso leva à questão sobre a existência de possível diferença entre as diversas causas e o prognóstico. **Objetivo:** Comparar o prognóstico (sobrevida global e livre de doença em cinco anos) de pacientes submetidos à hepatectomia para o tratamento do CHC com relação às diversas causas da hepatopatia. **Método:** Foi realizado levantamento de prontuários dos pacientes submetidos à hepatectomia entre 2000 e 2014 para tratamento de CHC. Eles foram divididos em grupos de acordo com a causa da hepatopatia, sendo feita análise de sobrevivida para comparação. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa de prognóstico entre os grupos de pacientes divididos conforme a causa do CHC. A sobrevivida global e livre de doença em cinco anos foi de 49.9% e 40.7%, respectivamente. **Conclusão:** Pôde-se constatar que não houve diferença em relação ao prognóstico entre os grupos de pacientes das diversas causas de CHC.

ABSTRACT - Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent type of primary liver cancer and its incidence is increasing around the world in the last decades, making it the third cause of death by cancer in the world. Hepatic resection is one of the most effective treatments for HCC with five-year survival rates from 50-70%, especially for patients with a single nodule and preserved liver function. Some studies have shown a worse prognosis for HCC patients whose etiology is viral. That brings us to the question about the existence of a difference between the various causes of HCC and its prognosis. **Aim:** To compare the prognosis (overall and disease-free survival at five years) of patients undergoing hepatectomy for the treatment of HCC with respect to various causes of liver disease. **Method:** Was performed a review of medical records of patients undergoing hepatectomy between 2000 and 2014 for the treatment of HCC. They were divided into groups according to the cause of liver disease, followed by overall and disease-free survival analysis for comparison. **Results:** There was no statistically significant difference in the outcomes of the groups of patients divided according to the etiology of HCC. Overall and disease-free survival at five years of the patients in this sample were 49.9% and 40.7%, respectively. **Conclusion:** From the data of this sample, was verified that there was no prognostic differences among the groups of HCC patients of the various etiologies.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o mais frequente tipo de câncer primário do fígado e a sua incidência vem aumentando em todo o mundo nas últimas décadas, sendo atualmente o quinto tipo mais comum de neoplasia maligna em homens e o nono em mulheres, com taxa homem/mulher de 2,4⁵.

A cada ano ocorrem aproximadamente 700.000 a 1.000.000 de novos casos, dos quais cerca de 600.000 a 800.000 morrem em decorrência da doença, tornando o CHC a segunda causa de morte por câncer no mundo¹⁰.

A ressecção continua sendo um dos tratamentos mais efetivos, com taxas de sobrevivida global em cinco anos em torno de 50-70%, especialmente para pacientes com nódulo único e função hepática preservada⁶.

O desenvolvimento da ciência nos mostra que cada vez mais as doenças e terapias precisam ser individualizadas^{9,14,18}. Podem ser observadas grandes diferenças no comportamento biológico da mesma doença, muito agressiva em alguns pacientes e insidiosa em outros^{2,6,17}. Nesse contexto, o estudo dos fatores prognósticos é importante para identificar os com doença mais agressiva e, conseqüentemente, adaptar o tratamento de acordo com a necessidade.

Alguns estudos demonstraram pior prognóstico para os pacientes cuja causa foi a infecção por vírus B ou C. Devido ao impacto negativo no prognóstico, alguns sugeriram inclusive a preferência pelo transplante hepático para esses pacientes^{2,4,12,20}.

Em virtude dessa diferença no prognóstico entre a causa viral e não viral, foi proposto este estudo para avaliar o prognóstico de pacientes submetidos à ressecção de CHC, de acordo com a causa da doença.

MÉTODO

Foi realizado levantamento dos dados de pacientes com CHC nódulo único submetidos à hepatectomia para tratamento entre agosto de 2000 e julho de 2014. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da universidade.

Foram incluídos na análise apenas pacientes com confirmação anatomopatológica de CHC submetidos à hepatectomia com intenção curativa. Pacientes com CHC fibrolamelar e hepatocolangiocarcinoma foram excluídos. Dessa forma, 101 pacientes foram objeto da análise desse estudo.

Os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com a causa da hepatopatia: VHC (n=34), VHB (n=11), álcool (n=13), NASH (n=8), causa mista (n=14), representando VHB, VHC e OH, com pelo menos duas de três dessas; e outras (n=21), incluíram causas não determinadas, hemocromatose, hepatite autoimune e outras.

Para todos os grupos foi realizada análise da sobrevida global e livre de doença em cinco anos, visando estabelecer se a causa da hepatopatia apresentou implicação prognóstica.

O método de Kaplan-Meier foi usado para avaliar a sobrevida global e livre de doença, seguido da aplicação do teste de Log-Rank para comparação das curvas. Em todas as conclusões foi utilizado o nível de significância α igual a 5%, sendo considerado estatisticamente valor de p menor que .05. As análises estatísticas foram realizadas com o programa estatístico R versão 2.15.2. (R Development Core Team, 2014).

RESULTADOS

Análise descritiva

A amostra selecionada nesta pesquisa foi composta por 101 pacientes, sendo 35 (34,7%) mulheres e 66 (65,3%) homens. A idade média foi de 63,1 anos (27-83). Noventa e oito (97,0%) eram Child A e a pontuação média do Meld foi de 8,6 (6-26).

Onze pacientes eram portadores do VHB (10,9%), 34 do VHC (33,7%), 13 hepatopatia alcoólica (12,9%), oito NASH (7,9%), 14 causa mista (13,9%) e os restantes 21 pacientes apresentavam outras causas (20,8%).

É importante destacar que 77 pacientes apresentavam cirrose confirmada (76,2%).

Cinquenta e sete preenchemos critérios de Milão (58,2%, Tabela 1).

Setenta e três pacientes realizaram laparotomia (75,3%), enquanto 24 foram operados por via laparoscópica (24,7%), sendo que a ressecção foi anatômica em 69 pacientes (69,7%).

Complicações pós-operatórias foram observadas em 47,5% dos pacientes, sendo as mais frequentes: ascite, íleo paralítico, infecções, e complicações renais e pulmonares (Tabela 2).

Análise de sobrevida

Seis dos 101 pacientes faleceram no período entre o pós-operatório imediato e até um mês após a operação e por este motivo foram excluídos da análise de sobrevida global e livre de doença.

Do total de 95 pacientes avaliados, houve 44 óbitos (46,3%) e 51 pacientes (53,7%) estavam vivos até o final do tempo de seguimento da pesquisa. Quarenta e seis (48,4%) apresentaram recidiva da doença.

A curva de sobrevida global ilustrada na Figura 1A mostra que, em até cinco anos de seguimento, 49,9% dos pacientes permaneceram vivos. O tempo médio de sobrevida global dos que faleceram foi de 24,6 meses (1-100).

TABELA 1 - Distribuição das características da doença nos pacientes com CHC

	n	%	
Etiologia	VHB	11	10,9%
	VHC	34	33,7%
	OH	13	12,9%
	NASH	8	7,9%
	mista	14	13,9%
	outras	21	20,8%
	Total	101	100,0%
Cirrose	sim	77	76,2%
	não	24	23,8%
	Total	101	100,0%
Tamanho do nódulo (cm)	n	98	
	média	6,8	
	mediana	4,8	
	mínimo-máximo	0,5-24,0	
	desvio-padrão	5,1	
Grau de Edmondson Steiner	I	1	1,0%
	II	26	26,5%
	III	65	66,3%
	IV	6	6,1%
	Total	98	100,0%
Critério de Milão	sim	57	58,2%
	não	41	41,8%
	Total	98	100,0%
Cápsula	sim	63	64,3%
	não	35	35,7%
	Total	98	100,0%
Invasão da cápsula	sim	11	17,5%
	não	52	82,5%
	Total	63	100,0%
Nódulos satélites	sim	13	13,4%
	não	84	86,6%
	Total	97	100,0%
Invasão vascular	sim	52	53,6%
	não	45	46,4%
	Total	97	100,0%
Margem livre	sim	89	92,7%
	não	7	7,3%
	Total	96	100,0%

TABELA 2 - Distribuição das complicações pós-operatórias dos pacientes submetidos à ressecção de CHC

Complicação	n	%
Sim	48	47,5
Complicações clínicas (IRA, BCP, EP, IAM e outras)	16	33,3
Abscesso intra-abdominal	10	20,8
Ascite	8	16,7
Fístula biliar	8	16,7
Infecção ferida operatória	7	14,6
Sangramento	6	12,5
Reoperação	5	10,4
Íleo	5	10,4

ARF = insuficiência renal aguda; BCP = broncopneumonia; PE = embolia pulmonar; IAM = infarto agudo do miocárdio

Quanto à sobrevida livre de doença, observa-se que, até cinco anos de seguimento, 40,7% dos pacientes não apresentaram recidiva (Figura 1B). O tempo médio de sobrevida livre de doença dos que recidivaram foi de 17,2 meses (1,1- 60,6).

Em cinco anos de seguimento, a sobrevida global dos pacientes, segundo a sua causa, em ordem crescente, foi: VHC (34,8%), mista (46,2%), NASH (50,0%), outras (52,8%), OH (67,3%) e VHB (67,5%, Figura 2).

Quando se realiza a mesma análise, mas com a divisão etiológica apenas em viral e não viral, se obtém o resultado apresentado nas curvas das Figuras 4 e 5, que demonstram que em cinco anos de seguimento a sobrevida global do grupo viral foi de 44,3% e do grupo não viral de 56,3% (Figura 4). Já a sobrevida livre de doença em cinco anos nos grupos viral e não viral, foi de 29,3% e 55,5%, respectivamente (Figura 5).

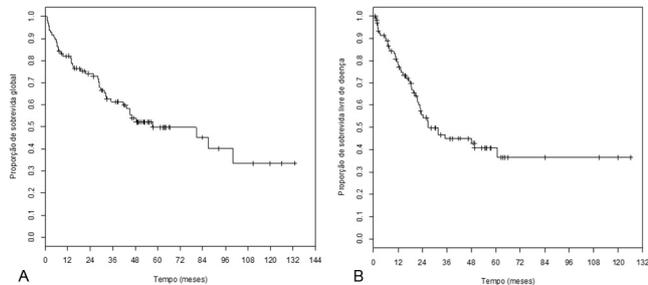


FIGURA 1 - Pacientes submetidos à ressecção por CHC: A) curva de sobrevivência global; B) livre de doença

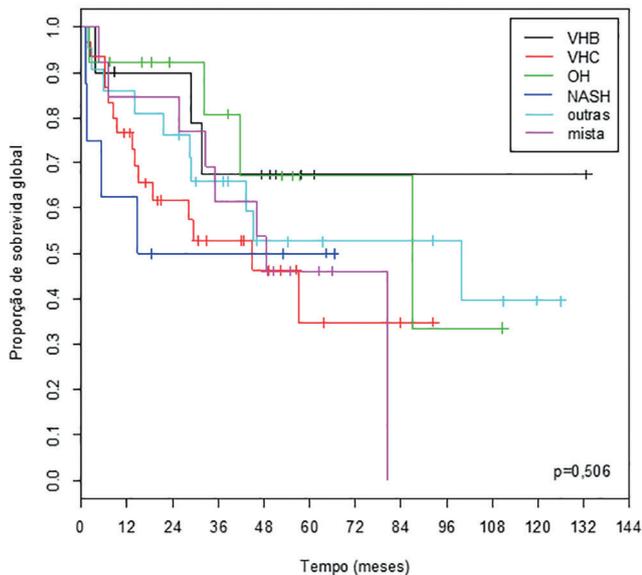


FIGURA 2 - Curva de sobrevivência global dos pacientes submetidos à ressecção de CHC, segundo a causa da hepatopatia

Em cinco anos de seguimento, a sobrevivência livre de doença, segundo a sua causa, em ordem crescente, foi: VHB (22,9%), VHC (27,9%), mista (33,6%), outras (37,2%), NASH (53,3%) e OH (66,3%, Figura 3).

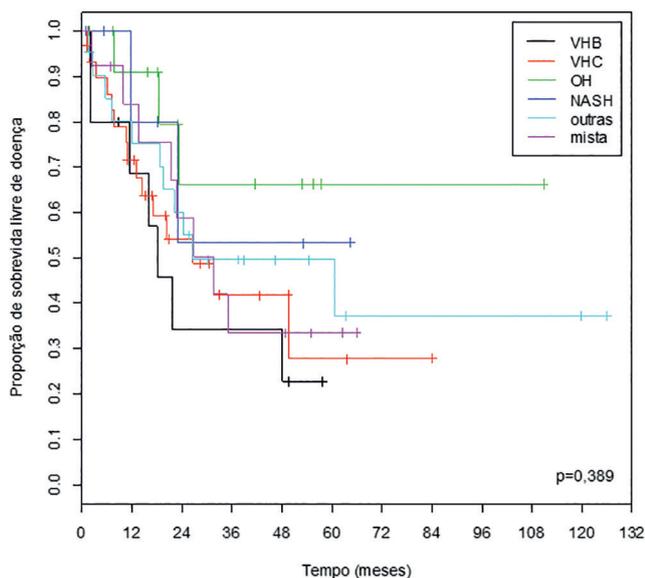


FIGURA 3 - Curva de sobrevivência livre de doença dos pacientes submetidos à ressecção de CHC, segundo a causa da hepatopatia

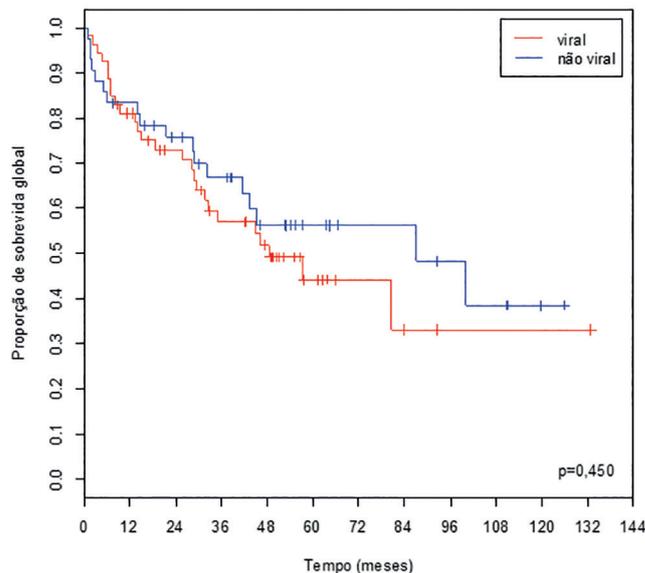


FIGURA 4 - Curva de sobrevivência global dos pacientes submetidos à ressecção de CHC, segundo a causa (viral/não viral) da hepatopatia

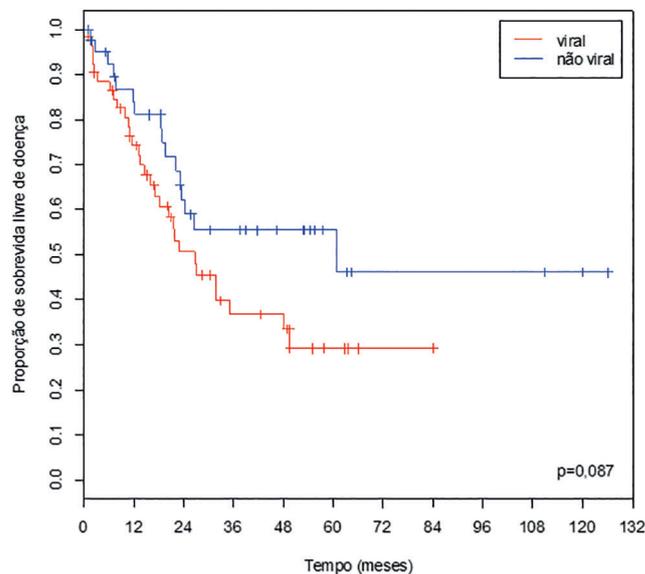


FIGURA 5 - Curva de sobrevivência livre de doença dos pacientes submetidos à ressecção de CHC, segundo a causa (viral/não viral) da hepatopatia

DISCUSSÃO

A ressecção cirúrgica surge hoje como a principal modalidade de tratamento para o CHC, especialmente em pacientes com boa função hepática. Isso ocorre principalmente pelos critérios restritivos e pela oferta insuficiente de fígados para transplante no mundo^{1,11,13,16,19}.

Fan *et al.*⁷ demonstraram que apenas cerca de 2% dos pacientes com CHC têm a oportunidade de transplante de fígado, ao passo que a ressecção hepática pode ser realizada em cerca de 25% desses pacientes.

Sabe-se que a sobrevivência em cinco anos da ressecção hepática por CHC é similar à do transplante hepático, quando se considera a intenção de tratamento, que se situa por volta de 60-70%¹⁹. Quando se fala de pacientes Child A e nódulo único dentro dos critérios de Milão, a sobrevivência em cinco anos após a ressecção pode ser considerada melhor que a do transplante hepático, especialmente por análise de intenção de tratamento (considerando também os pacientes que morreram em lista de transplante)^{13,15,19}.

Este estudo encontrou dados compatíveis com a literatura com sobrevida global em cinco anos de 49,9% e sobrevida livre de doença em cinco anos de 40,7%. Possível explicação para a baixa taxa de sobrevida global nesta série seria o fato da amostra ser composta por mais de 40% de pacientes fora do critério de Milão.

A biologia tumoral aparece cada vez mais como protagonista e nos faz pensar porque alguns tumores de mesmo tipo histológico são mais agressivos do que outros.

Alguns estudos demonstraram diferença no prognóstico, quando considera-se a causa do CHC de pacientes submetidos à ressecção hepática^{3,12,20}, enquanto outros não conseguiram chegar a essa mesma conclusão⁸.

Chirica *et al.*³ demonstraram, em amostra de 75 pacientes submetidos à ressecção de CHC, pior evolução os de causa viral, especialmente por VHC.

Zhou *et al.*²⁰ realizaram metanálise com 20 estudos correlacionando etiologia e prognóstico e também chegaram à conclusão que a causa viral acarreta pior prognóstico aos pacientes operados. Houve tendência de maior sobrevida global e livre de doença entre os pacientes com causa não viral, não havendo diferença entre aqueles portadores do VHB e do VHC.

Fong *et al.*⁸ não encontraram diferenças no prognóstico entre causa viral e não viral em estudo de 1999, mas eles mesmo atribuíram isso ao pequeno tamanho da amostra e à presença de poucos casos de algumas causas.

Este estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos das diversas causas de CHC.

Com relação à sobrevida global em cinco anos, observou-se que as causas álcool e VHB foram as que tiveram melhores resultados com 67,3% e 67,5%, respectivamente, ao passo que os pacientes com CHC por VHC foram os que tiveram pior resultado, com apenas 34,8% de sobrevida em cinco anos.

Quando se analisa a curva de sobrevida livre de doença em cinco anos, observa-se que as causas álcool e NASH apresentaram os melhores resultados, com 66,3% e 53,3%, respectivamente, sendo que as virais (VHC e VHB) apresentaram os piores, com 27,9% e 22,9%, respectivamente.

Esses dados são compatíveis com a literatura, sempre mostrando pior prognóstico para as causas virais e melhor para a alcoólica.

Isso é reforçado quando analisam-se as curvas de sobrevida divididas por causa viral e não viral (Figuras 4 e 5), em que, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, observa-se tendência a melhor prognóstico para as não virais, especialmente no que se refere à sobrevida livre de doença.

Outro dado interessante nessa análise foi em relação aos pacientes com VHB, que apresentaram melhores resultados de sobrevida global, juntamente com a causa alcoólica, mas que ficaram entre os piores resultados na avaliação de sobrevida livre de doença, juntamente com a causa VHC.

Esse fato poderia ser explicado principalmente pelo diferente mecanismo implicado na hepatocarcinogênese do VHB, que tem potencial de se integrar ao DNA do hepatócito, provocando alterações que podem levar ao desenvolvimento tumoral, mesmo sem a presença de cirrose. As outras causas parecem agir por agressão direta ao hepatócito, levando inicialmente ao desenvolvimento de cirrose e, depois, de CHC²⁰.

Desta forma, poderia ser explicada a possibilidade de desenvolvimento de CHC em pacientes não cirróticos infectados pelo VHB. Esses pacientes, em teoria, poderiam ter melhor sobrevida global em relação às demais causas por terem função hepática preservada e fazerem parte dos programas de rastreamento, o que pode facilitar a detecção da doença em estágios mais precoces, propiciando melhores resultados de sobrevida global, mas também maiores taxas de recidiva.

O principal fator limitante desse estudo foi o número relativamente pequeno desta amostra, que, apesar de representar grande casuística do ponto de vista cirúrgico, não teve o poder de demonstrar diferenças significativas neste estudo.

Dessa forma, esse estudo pode servir de base para outras pesquisas, visando confirmar os achados e avaliar melhor os resultados aqui apontados, prosseguindo na busca por maior conhecimento e melhora na assistência aos pacientes com CHC.

CONCLUSÃO

Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global e livre de doença em cinco anos entre os grupos de pacientes das diversas causas do CHC que foram submetidos à hepatectomia com intenção de tratamento curativo.

REFERÊNCIAS

1. Bruix J, Sherman M. Management of the hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
2. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AAd. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285-90.
3. Chirica M, Tranchart H, Tan V, Faron M, Balladur P, Paye F. Infection with Hepatitis C Virus is an Adverse Prognostic Factor after Liver Resection for Early-stage Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;1-8.
4. Correia, Mauro Monteiro et al. The introduction of navigation in liver surgery in Brazil. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Dec 2014, vol.41, no.6, p.451-454. ISSN 0100-6991
5. El Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
6. El Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatology Research*. 2007;37(s2 Fourth JSH S):S88-S94.
7. Fan ST. Hepatocellular carcinoma—resection or transplant? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012;9(12):732-7.
8. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg*. 1999;229(6):790-9; discussion 9-800.
9. Freitas AC, Shiguihara RS, Monteiro RT, Pazeto TL, Coelho JC. Comparative study on liver transplantation with and without hepatocellular carcinoma with cirrhosis: analysis of meld, waiting time and survival. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Mar;29(2):21-5. doi: 10.1590/0102-6720201600010006.
10. International Agency for Research on Cancer. Liver cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008 [online], <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp> (2012).
11. Kalil AN, Coral GP, Santos FA, Gonzalez MC, Neutzling CB. The association between preoperative chemotherapy and the prevalence of hepatic steatosis in hepatectomy for metastatic colorectal cancer. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Apr-Jun;27(2):120-5.
12. Kondo K, Chijiwa K, Funagayama M, Kai M, Otani K, Ohuchida J. Differences in long-term outcome and prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma treated by surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008;12(3):468-76.
13. Koniaris LG, Levi DM, Pedrosa FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, et al. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Annals of Surgery*. 2011;254(3):527-37- discussion 37-8.
14. Lacerda CF, Bertulucci PA, Oliveira AT. Totally laparoscopic liver resection: new Brazilian experience. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jul-Sep;27(3):191-5.
15. Lopes-Junior AG, Belebecha V, Jacob CE. Hepatectomy: a critical analysis on expansion of the indications. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jan-Mar;27(1):47-52.
16. Nascimento TM, Alves-Júnior A, Nunes MA, de Freitas TR, da Silva MA, Alves MR. Comparison of hepatic profile in pre and postoperative of bariatric surgery: private vs public network. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Nov-Dec;28(4):274-7. doi: 10.1590/S0102-6720201500040014.
17. Paranagua-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, Franca JI, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Annals of hepatology*. 2014;13(4):386-93.
18. Resende, Vivian et al. Hepatectomia videolaparoscópica com dispositivo de radiofrequência. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Abr 2013, vol.40, no.2, p.160-163. ISSN 0100-6991
19. Silva MF, Sapisochin G, Strasser SI, Hewa-Geeganage S, Chen J, Wigg AJ, et al. Liver resection and transplantation offer similar 5-year survival for Child-Pugh-Turcotte A HCC-patients with a single nodule up to 5 cm: a multicenter, exploratory analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(4):386-95.
20. Zhou Y, Si X, Wu L, Su X, Li B, Zhang Z. Influence of viral hepatitis status on prognosis in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *World Journal of Surgical Oncology*. 2011;9(1):108.