

Perfil do carcinoma hepatocelular em pacientes portadores de hepatopatia crônica pelo vírus C

Profile of the hepatocellular carcinoma in patients with diagnosis of chronic C hepatitis

GUSTAVO R. NARCISO¹
LYSANDRO A. NADER¹
LUCAS S. MAGGIONI²
CARLOS KUPSKI³

RESUMO

Objetivos: Determinar o perfil dos pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) associado à hepatopatia crônica pelo HCV no HSL-PUCRS.

Métodos: Estudo transversal de dados obtidos através da revisão de prontuários. Foram analisados num período de 24 meses os prontuários dos pacientes que tiveram alfa-fetoproteína dosada no Laboratório de Patologia Clínica do HSL. Incluídos aqueles que tiveram diagnóstico de CHC associado à infecção pelo HCV.

Resultados: Foram identificados 28 casos de CHC relacionados à infecção pelo HCV. Todos os pacientes apresentavam evidências de hepatopatia crônica. Entretanto, 28,5% eram assintomáticos. O tipo não invasivo de diagnóstico foi empregado em 64,3% dos casos. O nível sérico da alfa-fetoproteína encontrava-se superior a 400 ng/mL em 67,8% dos pacientes. No exame de imagem 78,5% eram do tipo nodular e 57,1% se localizavam no lobo hepático direito. Em 25% o di-

ABSTRACT

Aims: To determine the profile of the patients with diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) and chronic C hepatitis at HSL-PUCRS.

Methods: Transversal study with data obtained from medical records. In a 24 months period the medical records of all patients who had alfa-fetoproteins dosed at HSL clinical pathology laboratory were reviewed. All those who had the diagnosis of HCC and HCV infection were included.

Results: 28 cases of HCC associated with HCV infection were identified. All patients had signs of chronic hepatic disease. 28.5%, however, were asymptomatic at the time of diagnosis. A non invasive criterion for diagnosis was used in 64.3% of the patients. The serum dosage of alfa-fetoproteins was higher than 400 ng/mL in 67.8% of the patients and the combination of two image methods was used in 60.7%. 78.5% of the tumors were nodular and 57.1% located at the right lobe. In 25% the diagnosis was done at an early stage, with possibility of curative treatment. In half the patients no specific tumor treatment was indicated because they were staged as advanced disease.

¹ Médico Residente do Serviço de Gastroenterologia do HSL-PUCRS.

² Médico Gastroenterologista do HSL-PUCRS.

³ Médico Gastroenterologista. Professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da FAMED-PUCRS. Mestre em Gastroenterologia pela UFRGS. Doutor em Clínica Médica pela PUCRS. Chefe dos Serviços de Gastroenterologia e Medicina Interna do HSL-PUCRS.

agnóstico foi feito em estágio precoce, permitindo abordagem terapêutica com intenção curativa. Em metade dos pacientes nenhum tipo de tratamento específico contra o tumor foi empregado, por se tratar de neoplasia avançada.

Conclusões: O perfil dos pacientes com CHC e hepatopatia crônica pelo HCV diagnosticados no HSL-PUCRS é semelhante ao de outras populações ocidentais descritas na literatura. Dois dados diferem da literatura: a alta percentagem de CHC diagnosticados ainda com possibilidade de tratamento com intenção curativa e a maior percentagem de casos diagnosticados em pacientes assintomáticos.

DESCRIPTORIOS: CARCINOMA HEPATOCELULAR; HEPATITE C CRÔNICA/epidemiologia; ALFA-FETOPROTEÍNAS.

Conclusions: The profile of the patients with HCC and chronic HCV is similar to other occidental populations described at the literature. Two variables differed from the literature: the high rate of HCC diagnosed at an early stage and with possibility of curative treatment and the greater percentage of cases diagnosed in asymptomatic patients.

KEY WORDS: HEPATOCELLULAR, CARCINOMA; HEPATITIS C, CHRONIC/epidemiology; ALFA-FETOPROTEINS.

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV), identificado em 1989, é um RNA vírus pertencente à família *Flaviviridae*. Estima-se que 170 milhões de pessoas estejam infectadas com o HCV atualmente em todo o mundo^{1,2} e anualmente cerca de 300.000 mortes são atribuídas à infecção crônica pelo vírus.² Os principais fatores de risco associados à infecção pelo HCV são o uso de drogas injetáveis e ter recebido transfusão sanguínea antes de 1992.¹ Após a infecção aguda, 80% dos pacientes tornam-se portadores crônicos da doença, sendo que cerca de 20% desenvolverão cirrose. O curso da doença varia de pessoa para pessoa. Entre os fatores que determinam menor tempo de evolução e pior prognóstico está o uso de álcool, gênero masculino, idade e coinfeção com outros vírus (como o HIV). Após o estabelecimento da cirrose, o risco anual de desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1 a 4% ao ano.^{3,4}

O carcinoma hepático primário é a quinta neoplasia mais comum do mundo, com mais de 500.000 novos casos diagnosticados anualmente, e a terceira principal causa de morte relacionada a câncer.⁵ O principal fator predisponente para o seu desenvolvimento é a presença de cirrose. No ocidente os principais fatores de risco são infecção pelo vírus da hepatite C e uso de álcool.⁶

O prognóstico do CHC em pacientes infectados pelo HCV depende do diagnóstico precoce. Em países desenvolvidos 30 a 40% dos pacientes têm oportunidade de receber tratamento curativo, pois são diagnosticados nos estágios

iniciais.^{6,7} A vigilância deve ser feita através de ultrassonografia e dosagem de alfa-fetoproteína sérica a cada seis meses.⁸ Para o diagnóstico do CHC três estratégias podem ser utilizadas dependendo do tamanho do nódulo hepático: (a) em pacientes com nódulos menores que 1 cm é recomendado o seguimento semestral; (b) nos pacientes com nódulos com diâmetro entre 1 e 2 cm o diagnóstico requer histologia positiva; (c) em pacientes com nódulos maiores de 2 cm com hipervascularização e alfa-fetoproteína sérica maior de 400 µg/L o diagnóstico pode ser estabelecido de forma não-invasiva.⁶

Dados a respeito do comportamento do CHC e do perfil epidemiológico dos pacientes que desenvolvem esta neoplasia em nosso meio são escassos.

Os objetivos do presente trabalho são: determinar o perfil dos pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) associado à hepatopatia crônica pelo HCV no Hospital São Lucas da PUCRS; determinar a percentagem de CHC diagnosticados em fase inicial e, portanto, passíveis de abordagem terapêutica; e determinar quais as modalidades terapêuticas adotadas.

MÉTODOS

Estudo transversal de dados obtidos através da revisão de prontuários. Foram analisados num período de 24 meses (2003-2004) os prontuários de todos os pacientes que tiveram a alfa-fetoproteína dosada no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital São Lucas. Foram incluídos no estudo aqueles que tiveram diagnóstico de

CHC, histológico ou não invasivo (hepatopatia crônica + nódulo hipervascularizado > 2 cm + alfa-fetoproteína > 400 ng/mL), associado a infecção pelo HCV (anti-HCV reagente).

As variáveis analisadas foram idade, gênero, classificação de Child-Pugh-Turcotte, modo de apresentação clínica, coinfeção por HBV ou HIV, nível sérico de aminotransferases, tipo de diagnóstico (histológico ou não invasivo), nível sérico de alfa-fetoproteína, método de imagem utilizado, tipo de apresentação do tumor no exame de imagem (nodular ou infiltrativo), número de nódulos, tamanho do maior nódulo, localização lobular do tumor e tratamento indicado.

A análise estatística foi descritiva, com resultados expressos em frequências percentuais.

RESULTADOS

A partir dos registros em prontuário foram identificados 37 casos de CHC diagnosticados no Hospital São Lucas da PUCRS no período estudado, sendo 28 (75,6%) relacionados a infecção pelo HCV (população propriamente estuda).

A Tabela 1 demonstra os resultados do perfil demográfico dos pacientes. Em relação à idade, a média encontrada foi 59,3 anos com desvio padrão de 7,9 anos e variando de 45 a 76 anos. A maioria dos pacientes (78,57%) se encontrava com idade entre 50 e 69 anos. Houve predomínio do gênero masculino (67,8%).

A Tabela 2 apresenta os dados clínicos dos pacientes com CHC. Todos apresentavam evidências de hepatopatia crônica. Metade dos pacientes foi classificada como estando no estágio B e 28,5% como C na classificação de Child-Pugh-Turcotte. Entretanto, 28,5% eram assintomáticos no momento do diagnóstico. Em relação ao nível de transaminases, 32,1% não apresentavam índices acima do nível de referência adotado no método. Um paciente era coinfectado com HIV.

A Tabela 3 apresenta as características do tumor. O tipo não invasivo de diagnóstico foi empregado em 64,3% dos casos. O nível sérico da alfa-fetoproteína encontrava-se superior a 400 ng/mL em 67,8% dos pacientes e a combinação de dois métodos de imagem foi utilizada em 60,7%. Em relação ao tipo de apresentação do tumor no exame de imagem, 78,5% eram do tipo nodular e 57,1% se localizavam no lobo hepático direito. Entre os nodulares, 63,6% eram constituídos por apenas um nódulo e o diâmetro do maior nódulo excedia 5cm em 50% dos pacientes.

TABELA 1 – Perfil demográfico.

Variável	n	%
<i>Distribuição etária</i>		
<50 anos	3	10,71
50-59 anos	9	32,14
60-69 anos	13	46,43
70-79 anos	3	10,71
<i>Gênero</i>		
masculino	19	67,86
feminino	9	32,14

TABELA 2 – Dados clínicos e laboratoriais.

Variável	n	%
<i>Estágio Child-Pugh-Turcotte</i>		
A	6	21,43
B	14	50,00
C	8	28,57
<i>Modo de apresentação</i>		
assintomático	8	28,57
encefalopatia hepática	4	14,29
emagrecimento	4	14,29
hemorragia digestiva	3	10,71
dor abdominal	3	10,71
icterícia	2	7,14
ascite	2	7,14
outros	2	7,14
<i>Sorologia</i>		
HCV	27	96,43
HCV + HIV	1	3,57
<i>Alteração de transaminases</i>		
não	9	32,14
até 2x	9	32,14
> 2x	10	35,71

TABELA 3 – Características do tumor.

Variável	n	%
<i>Tipo de diagnóstico</i>		
não invasivo	18	64,29
Histológico	10	35,71
<i>Nível sérico alfa-fetoproteína</i>		
normal (até 7 ng/ml)	2	7,14
8-400 ng/ml	7	25,00
> 400 ng/ml	19	67,86
<i>Método de imagem empregado</i>		
ecografia	6	21,43
tomografia computadorizada	5	17,86
ressonância magnética	0	
combinação de dois métodos	17	60,71
<i>Tipo do tumor</i>		
nodular	22	78,57
infiltrativo	6	21,43
<i>Número de nódulos</i>		
1 nódulo	14	63,64
2 nódulos	3	13,64
3 nódulos	4	18,18
+ de 3 nódulos	1	4,55
<i>Tamanho do maior nódulo</i>		
< 3 cm	2	9,09
3-5 cm	7	31,82
> 5 cm	11	50,00
Indeterminado	2	9,09

Em relação ao tratamento empregado (Tabela 4), um quarto dos pacientes foi submetido à abordagem terapêutica com intenção curativa (ressecção cirúrgica ou encaminhamento para transplante hepático). Em metade dos pacientes nenhum tipo de tratamento específico contra o tumor foi empregado, por se tratar de neoplasia avançada.

TABELA 4 - Tratamentos indicados.

Variável	n	%
Alcoolização (A)	1	3,57
Quimioembolização (Q)	3	10,71
Ressecção cirúrgica	2	7,14
A ou Q + transplante	5	17,86
Suporte	14	50
Quimioterapia sistêmica	2	7,14
Indeterminado	1	3,57

DISCUSSÃO

O CHC cada vez mais representa um problema de saúde pública, pois mais casos estão sendo diagnosticados e na maioria das vezes numa fase tardia, em que poucos recursos terapêuticos são possíveis de aplicar. Poucos estudos estão publicados com o objetivo de descrever as características clínicas e o perfil epidemiológico dos pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C que desenvolvem carcinoma hepatocelular em nosso meio. O presente estudo traçou o perfil de pacientes do Hospital São Lucas da PUCRS no momento do diagnóstico, em um período de dois anos consecutivos.

A idade média dos pacientes foi de aproximadamente 60 anos. A distribuição etária global do CHC varia conforme sua incidência, o gênero acometido e a etiologia.⁹ Em populações de baixo risco o pico de incidência ocorre aos 80 anos; por outro lado, em populações asiáticas (Qidong, China) de alto risco e com alta prevalência de infecção pelo vírus da Hepatite B o pico de incidência pode chegar a 45 anos.¹⁰

Houve predomínio do gênero masculino, com uma proporção de 2:1. Em quase todo o mundo o CHC é duas a quatro vezes mais comum em homens do que em mulheres.¹⁰ As maiores diferenças são vistas em populações do centro e sudeste da Europa.¹¹ Exemplos típicos da proporção homens:mulheres nestas populações foram reportados em Calvados, França (8,8:1), Genebra, Suíça (7:1) e Trieste, Itália (4,8:1). Entre populações orientais de alto risco, a proporção descrita foi em Qidong, China (3,7:1), Osaka, Japão (4:1),

Kangwha, Coréia (3,6:1) e Hanói, Vietnã (4,1:1). Os únicos registros que reportam uma relação próxima a 1:1 são na América do Sul: Cali, Colômbia; Quito, Equador e Lima, Peru.¹⁰ Os motivos pelos quais os homens têm maior incidência de CHC que as mulheres não são completamente compreendidos. O fato pode ser parcialmente explicado pela presença de fatores de risco específicos. Homens têm maior prevalência de infecção por HBV e HCV, maior consumo de álcool e fumo e maiores reservas de ferro.¹⁰

Em dois terços dos pacientes o diagnóstico foi firmado de forma não invasiva, conforme os critérios descritos anteriormente. Os critérios que permitem o diagnóstico não invasivo do CHC variam entre diferentes centros, no entanto todos se baseiam em achados típicos em exames de imagem e níveis elevados de alfa-fetoproteína.^{6,12}

Quase 80% dos tumores eram do tipo nodular; destes, dois terços apresentavam apenas um nódulo. No entanto, o diâmetro do maior nódulo excedia 5 cm em metade dos casos. A maioria dos tumores se localizava no lobo hepático direito. Estes dados são comparáveis aos dados de estudos semelhantes da literatura.^{10,12,13} Estudos prospectivos demonstram que o CHC inicia-se como um nódulo solitário que pode ocorrer em qualquer local do fígado. O lobo direito, por ser maior que o esquerdo, é o mais freqüentemente envolvido.¹⁰

Quase um terço dos pacientes eram assintomáticos no momento do diagnóstico e foram diagnosticados durante testes de *screening* para CHC. Mais de dois terços apresentavam algum sintoma/sinal relacionado à neoplasia, sendo que os mais comuns foram encefalopatia hepática e emagrecimento. A presença de sintomas no momento do diagnóstico sugere doença avançada e é indicativa de menor sobrevida.^{14,15}

Um quarto dos pacientes recebeu tratamento com intenção curativa, seja através de ressecção cirúrgica ou encaminhamento para transplante hepático. Em um quarto deles a terapêutica com alcoolização, quimioembolização ou quimioterapia sistêmica foi apenas de tentar impedir a progressão do tumor, mas sem o objetivo de cura. Metade dos pacientes foi classificada como tendo neoplasia avançada no momento do diagnóstico e apenas tratamento paliativo sintomático foi oferecido. Esta taxa de pacientes que receberam apenas a palição por terem sido classificados como tendo doença avançada é bem inferior às encontradas na literatura. Estudo de Rodríguez-Vidigal e colaboradores¹³ demonstrou que 84% dos pacientes de uma população rural na Es-

panha receberam tratamento paliativo enquanto no trabalho de Verhoef et al.,³ a taxa foi de 73%.

Todos os pacientes apresentavam evidências de hepatopatia crônica e 75% foram classificados como estágio B ou C na classificação de Child-Pugh-Turcotte. Diversos autores já demonstraram a relação entre cirrose pelo HCV e o desenvolvimento de CHC. As melhores evidências vêm de trabalhos japoneses. No estudo de Yoshida et al.¹⁶ a incidência anual de CHC em pacientes com infecção crônica por HCV foi de 7,9% nos com cirrose e 0,5% nos sem fibrose. Em outras regiões do mundo, estudos com pacientes portadores de hepatite crônica e/ou cirrose confirmaram que o CHC pode ser o resultado da infecção crônica pelo HCV. Em quase todos os casos, a cirrose precede o diagnóstico de CHC.¹⁰ A Organização Mundial da Saúde propõem que 20% dos indivíduos inicialmente infectados com HCV desenvolverão cirrose e destes, 2 a 4% irão desenvolver CHC ao ano.⁵

O presente trabalho apresenta, certamente, algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo, embasado na revisão de prontuários e, portanto, sujeito às imprecisões dos registros médicos e outros vieses inerentes a este método de pesquisa. Foi realizado em um centro terciário com experiência e um grande volume de atendimento de pacientes portadores de infecção crônica pelo HCV. Idealmente este tipo de estudo deveria ser realizado em bases de dados populacionais, mas infelizmente, no Brasil ainda não contamos com um sistema de registro de doenças confiável e organizado. É possível, ainda, que existam perdas devido ao método de seleção dos pacientes empregado. Como os prontuários revisados foram localizados a partir de dosagens de alfa-fetoproteína realizada no Laboratório de Patologia Clínica do hospital, aqueles pacientes que eventualmente possam ter sido encaminhados ao hospital já com a dosagem realizada em outros laboratórios podem não ter sido incluídos no trabalho.

Conclui-se que o perfil dos pacientes com carcinoma hepatocelular e hepatopatia crônica pelo HCV diagnosticados no Hospital São Lucas da PUCRS é semelhante ao de outras populações ocidentais descritas na literatura. Dois dados importantes diferem da literatura e devem ser destacados: a maior percentagem de CHC diagnosticados ainda com possibilidade de tratamento com intenção curativa (25%) e a maior percentagem de casos diagnosticados em pacientes assintomáticos (28,5%). Ambos são conseqüências

do programa de *screening* do CHC realizado nos pacientes de risco atendidos nesta Instituição, que aumenta as chances de cura e proporciona maior sobrevida para esse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41-52.
2. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, et al. Viral hepatitis C. *Lancet.* 2003;362:2095-100.
3. Verhoef C, Visser O, de Man RA, et al. Hepatocellular carcinoma in the Netherlands incidence, treatment and survival patterns. *Eur J Cancer.* 2004;40:1530-8.
4. Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis.* 2000;20:17-35.
5. WHO. Hepatitis C. WHO Fact Sheet. 2000(164):1-3. (revised 2003 Oct.) Capturado em 2007 jun 29. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/print.html>
6. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907-17.
7. Parkin, DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2:533-43.
8. Fontana RJ, Lok ASF. Noninvasive monitoring of patient with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 suppl. 1): s57-64.
9. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35:519-24.
10. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:3-23.
11. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in Five Continents (CI5). *IARC Sci Publ.* 2002;8:(155): 1-781. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/>
12. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, et al. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis. *Am J Clin Oncol.* 2004; 27:489-93.
13. Rodríguez-Vidigal FF, Baz MJ, Romero J, et al. Epidemiología del carcinoma hepatocelular en un área rural. Papel de los virus hepatotropos em la supervivencia. *An. Med. Interna (Madrid).* 2005;22:162-6.
14. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutics trials. *Hepatology.* 1999;29:62-7.
15. Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology.* 2000;32:233-8.
16. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med.* 1999;131:174-81.

Endereço para correspondência:
CARLOS KUPSKI
Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga, 6690
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51)3320-3000 ramal 2196
E-mail: ckupski@pucrs.br