

EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO DE HEPATOCARCINOMA ENTRE POPULAÇÕES DE ÁREAS URBANA E RURAL

LAGO, Luísa Malvezzi¹
SODRÈ, Larissa Kerr de Araújo²

RESUMO

Proposição comparativa entre a eficiência do tratamento de hepatocarcinoma (CHC) entre populações de áreas urbana e rural, tendo como suposição que a população da área rural tenha uma maior exposição aos agrotóxicos, os quais são comprovadamente maléficis para a saúde. O hepatocarcinoma é o tumor primário de fígado mais comum, normalmente relacionado com cirrose hepática e hepatite B, mas, também, tem relação com a exposição aos agrotóxicos. Essa neoplasia é classificada conforme o Estadiamento BCLC, muito importante para a escolha do tratamento e estimativa de sobrevida. O presente trabalho refere-se a uma análise retrospectiva, com exploração de dados de pacientes que receberam tratamento para o hepatocarcinoma nos últimos sete anos. Os dados foram coletados em um hospital oncológico de Cascavel-PR, mais especificamente 15 prontuários de pacientes foram analisados, no período entre 2014 e 2020. Notou-se que o padrão de tratamento empregado é resolutivo, conforme estudado por outros autores. A média de mortes se mantém conforme as estatísticas. Mas não foi possível verificar diferença entre a resposta ao tratamento do grupo de pacientes da área rural e área urbana. As próximas pesquisas devem se apoiar em número maior de pacientes e métodos mais aprimorados para que resultados mais claros sejam obtidos.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de fígado. Carcinoma hepatocelular. Agrotóxicos. Etiologia.

EFFICIENCY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATMENT BETWEEN POPULATIONS IN URBAN AND RURAL AREAS.

ABSTRACT

This article is about a comparative proposal between the efficiency of hepatocellular carcinoma (HCC) treatment between populations of urban and rural areas assuming that the population of the rural area has greater exposure to pesticides, which are proven to be harmful to health. Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver tumor, usually related to liver cirrhosis and hepatitis B, but it is also related to exposure to pesticides. This neoplasm is classified according to the BCLC Staging which is very important for the choice of treatment and survival estimate. Therefore, this study refers to a retrospective analysis with data exploration of patients who received treatment for hepatocellular carcinoma in the last seven years. The data were collected in a cancer hospital in Cascavel-PR, more specifically 15 patient records were analyzed, between 2014 and 2020. Thereby, it was noticed that the standard of treatment employed is resolute, as studied by other authors. The average number of deaths remains according to statistics but it was not possible to verify a difference between the response to treatment of the patients in the rural and urban areas. For this reason, the next researches should be based on a larger number of patients and more improved methods so that clearer results are obtained.

KEYWORDS: Liver cancer. Hepatocellular carcinoma. Pesticides. Etiology.

1. INTRODUÇÃO

O número de pacientes diagnosticados com câncer no Brasil tem aumentado a cada ano. Para o Ministério da Saúde uma das justificativas para esse quadro é o aumento da exposição humana aos agentes ofensivos ou tóxicos. Exemplo de agentes ofensivos são os agrotóxicos, produtos agrícolas

¹ Aluna do Curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgczs. Autora principal. E-mail: luisamlago1@gmail.com.

² Médica Patologista, Mestre em Medicina – UFES. Autora e Orientadora. E-mail: larissa_kerr@hotmail.com.

que, com o avanço tecnológico e da necessidade de mercado, tornaram-se frequentemente mais usados na área rural. Acredita-se que alguns desses agentes químicos atuam a nível celular, na desregulação gênica, causando uma perda de controle da proliferação celular.

O câncer de fígado e as lesões neurológicas são problemas graves que podem ser causados ou agravados pela exposição aos defensivos agrícolas. A população rural apresenta uma desvantagem maior ainda, por estar mais exposta a esses produtos químicos.

A neoplasia hepática foi a quarta principal causa de morte por câncer no Brasil em 2018, sendo o hepatocarcinoma (CHC) o tipo mais prevalente, segundo o Ministério da Saúde, com alta taxa de mortalidade.

Com base nisso, o principal propósito dessa análise foi estudar a possível diferença nos resultados dos tratamentos do CHC em pacientes de áreas rurais, que estão mais sujeitos aos agravos da exposição aos agrotóxicos, e em pacientes das áreas urbanas, que estão menos expostos aos agrotóxicos.

Observamos também se os defensivos agrícolas, além de possivelmente aumentarem a porcentagem de câncer na população exposta, reduziram a resposta ao tratamento da neoplasia. Outra justificativa do presente trabalho foi demonstrar os resultados dos recursos terapêuticos aplicados no tratamento do CHC, conforme a classificação BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*). De forma indireta, mostrar se há diferença no resultado do tratamento entre aos pacientes, de acordo com as faixas etárias.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor epitelial primário de fígado mais comum. É frequentemente relacionado à cirrose hepática e hepatite B, mas já existem evidências que mostram a relação dessa neoplasia com a exposição à radiação, arsênio e agrotóxicos.

A neoplasia hepática foi a quarta principal causa de morte por câncer no Brasil em 2018, sendo o CHC responsável por 90% dos casos de cânceres hepáticos. Esse tipo é mais prevalente entre a sexta e sétima década de vida, sendo três vezes mais comum em homens, por dados do INCA. Entre os anos de 2015 a 2018, o CHC foi responsável por 2.440 mortes no Brasil. A estimativa é que a cada ano 5.487 novos casos sejam identificados no nosso país (INCA, 2020).

O CHC pode apresentar-se unifocal, multifocal ou infiltrativo. O tempo médio para a replicação do tumor é de cerca de 200 dias. Este tempo pode diminuir à medida que o tumor cresce. Até atingir

o tamanho de 2 a 3 cm,   bem diferenciado, encapsulado e tem um potencial de invasão vascular muito baixo. Quando o diâmetro se aproxima de 5 cm, os nódulos começam a perder a diferencia o e passam a apresentar minúsculas infiltra es vasculares, ganhando a capacidade de produzir metástases (CHEDID; KRUEL; PINTO, 2017). Ainda, pode ocorrer metástases intra-hepáticas extensas, que chegam a invadir a veia porta e causar obstru o de fluxo, levando   uma hipertensão portal.

Esse tumor pode apresentar-se como bem diferenciado, em que as células estão dispostas em um padrão trabecular, lembrando placas de células hepáticas. Já na forma pouco diferenciada, as células cancerígenas assumem padrão pleomórfico com grande quantidade de células anapl ticas (PIMENTA; MASSABK, 2010).

Entre os fatores de risco para a doença estão a cirrose hepática, principal causa, infec o prévia pelo vírus da hepatite B e C, susceptibilidade genética, estilo de vida, uso abusivo do álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica e exposi o a toxinas alimentares, como aflatoxinas e ácido aristol quico (JU; DONG; YANG, 2019). Nos pacientes com cirrose hepática,   essencial que o rastreio por meio de ultrassonografia seja feito de forma semestral, para possível identifica o e tratamento precoce da lesão cancerígena (FORNER; REIG; BRUIX, 2018).

Por ser um tumor hepático, o CHC tem, também, importante rela o com a exposi o ao agrotóxico. No Brasil, a produ o de pesticidas   de 250 mil toneladas por ano, e o país   o oitavo consumidor desses insumos no mundo (JOBIN, 2010). Trabalhadores agrícolas e moradores de área rural são considerados grupo de maior vulnerabilidade ao câncer, já que lidam diretamente com tais venenos nas atividades diárias.

Esses pesticidas são capazes de gerar muta es no DNA, por isso a importância da abordagem desses componentes relacionando-os   popula o rural, já que são o grupo de maior vulnerabilidade ao câncer, por estarem em ótimo contato com esses defensivos. Essa exposi o maciça sugere que a mortalidade desse grupo populacional, em rela o às neoplasias malignas, seja maior quando comparado com a popula o da área urbana (JOBIN, 2010).

Alguns sintomas e sinais associados ao CHC avançado são: dor em região epigástrica direita mal definida, sensa o de massa abdominal, emagrecimento progressivo, icterícia e ascite, durante a evolu o da doença. Em casos mais graves e avançados   possível ter rotura neopl tica com hemorragia. Febre e diarreia podem ser as primeiras manifesta es clínicas nesses pacientes. Mas, de forma geral, as manifesta es estão associadas com a extensão da doença e do nível de comprometimento do fígado.

As síndromes paraneoplásicas associadas compreendem a eritrocitose, trombocitose, hipoglicemia, hipercolesterolemia, hipercalcemia, desfibrinogenemia, criofibrinogenemia, porfíria cutânea tardia e osteoartropatia hipertrófica (PIMENTA; MASSABK, 2010).

Quando o diagnóstico é realizado de maneira tardia ou não é realizado nenhum procedimento terapêutico específico, o tumor pode crescer progressivamente como uma massa que reduz a função hepática e gera metástases intra e extra-hepáticas. Nesses casos, a morte costuma ocorrer no tempo médio de 10 meses (INCA, 2020).

2.2 DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Para o diagnóstico dessa neoplasia, a ultrassonografia é a ferramenta de maior valia por colaborar com o estadiamento e ser o método de rastreio do CHC em pacientes com cirrose hepática instalada. Ainda, são importantes os exames laboratoriais, como albumina, bilirrubinas, transaminases, enzimas canaliculares, coagulograma, ureia, creatinina, sorologia para hepatite B e C e alfafetoproteína (AFP) (CUNHA, 2019).

A tomografia computadorizada tem sua importância principalmente no planejamento terapêutico, além de ter maior acurácia. Já com a ressonância nuclear magnética, pode-se suspeitar de lesão maligna caso aparece lesão hiperintensa nas imagens em T2.

Tais exames clínicos e laboratoriais são importantes para o estadiamento clínico na classificação que foi adotada no mundo todo, o Estadiamento BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*).

A classificação BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) é tida como mais apropriado, pois leva em consideração não apenas o estágio da neoplasia, mas também o grau de função hepática, facilitando assim a escolha da terapêutica mais adequada (SBOC, 2020, p. 22).

A alfa-fetoproteína (AFP) é um marcador tumoral, também utilizada como parâmetro diagnóstico. Quando está acima de 500ng/mL, é considerada específica para CHC. Caso o paciente apresente exame de imagem típico com APF maior que 400ng/mL, não é preciso realizar biópsia para firmar o diagnóstico. A biópsia percutânea faz-se necessária nos casos em que a lesão estiver com menos de 3 cm de diâmetro e AFP menor que 100ng/mL, mas sempre avaliando o risco de disseminação da doença ao fazer esse exame, contando que a retirada de um fragmento pode deixar células cancerígenas pelo trajeto da agulha. Ainda, o marcador tumoral AFP é empregado no acompanhamento de pacientes que fizeram ablação ou ressecção cirúrgica. Em caso de elevação súbita é necessário investigar recidiva da doença (PIMENTA; MASSABK, 2010).

2.3 ESTADIAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR NO BRASIL

O estadiamento de tumores é fundamental para direcionar o tratamento e possibilitar um melhor prognóstico. O famoso sistema de estadiamento de tumores sólidos, TNM, se baseia nas características histopatológicas, leva em conta tamanho do tumor, número de nódulos, envolvimento local, invasão vascular ou linfática e metástases à distância. Porém, não avalia função hepática, não colaborando, portanto, com a escolha do tratamento (PIMENTA; MASSABK, 2010). A classificação Child-Pugh é usada para avaliar função hepática em fígados cirróticos e para inscrição no cadastro de transplante de fígado, sendo importante nos casos estudados nesse trabalho, já que estamos falando de um carcinoma que altera função hepática e tem o transplante como uma linha de tratamento. Nessa classificação é avaliado bilirrubina sérica, albumina sérica, ascite, presença de distúrbio neurológico e tempo de protrombina. Pacientes são classificados em A, B ou C, sendo que a partir do nível B é critério para inclusão no cadastro de transplante hepático.

O *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) é o mais utilizado e aceito hoje em dia. Além de avaliar a função hepática, ele diferencia estratégias terapêuticas para cada uma das classificações. Essa classificação avalia o tamanho da lesão, presença de metástase, trombose de veia porta, Score Child-Pugh e bilirrubina, além de avaliar o status do doente (SBOC, 2020).

No BCLC 0, o paciente tem nódulo único com menos de 2 centímetros (cm) de diâmetro, sem alteração na função hepática, metástase ou invasão vascular. No estadio A, o paciente apresenta de um a três nódulos, sendo que nenhum deles tem mais de 3 cm de diâmetro. Já no estadio B o CHC apresenta de um a três nódulos maiores que 3 cm, mas não apresenta metástase ou infiltração de vasos. O estadio C é para doença sintomática, em que já tem metástase e invasão vascular. Por último, no estadio D o doente se apresenta em um estado terminal, com improvável sobrevida maior que seis meses (CUNHA, 2019).

2.3 TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Para a escolha terapêutica em casos de carcinoma hepatocelular, é preciso avaliar alguns parâmetros como a função hepática, o estadio do tumor e o estado geral do paciente. Exige também uma avaliação multidisciplinar. A ressecção tumoral é direcionada para pacientes com função hepática preservada e nódulo único. Essa é a opção para pacientes com BCLC 0. É uma escolha terapêutica com baixos índices de complicação e resultado aceitável. É preciso manter pelo menos

50% do volume hepático inicial para que o sucesso da ressecção seja atingido com maior facilidade. Após o procedimento, há risco de recidiva do tumor (CUNHA, 2019).

Para doentes que apresentam cirrose hepática descompensada ou múltiplos nódulos, o transplante de fígado é a única opção terapêutica com bons resultados, podendo ser curativa. Para a escolha desses candidatos ao transplante é levado em consideração as classificações BCLC e Child-Pugh, sendo que a partir do Child-Pugh B já entra na fila para operação. Um outro método pioneiro, é a injeção percutânea com etanol (PEI), que induz necrose epitelial e leva à necrose de pequenos vasos, com consequente involução do tumor. Já a ablação por radiofrequência (RFA), método mais recente, induz necrose térmica das células cancerígenas (CUNHA, 2019).

TACE, uma quimioembolização usada como tratamento em CHC estadio B, consiste na administração de lipiodol e agente citostático dentro da artéria hepática, permitindo uma terapêutica mais localizada. Essa técnica também pode ser utilizada como adjuvante em casos de ressecção ou pré-transplante (CUNHA, 2019).

Imunoterapias, com destaque para o Sorafenibe, um inibidor multiquinase, mostrou-se benéfico para pacientes com doença avançada, com aumento de sobrevida considerável.

O carcinoma hepatocelular é conhecido como um dos tumores mais quimiorresistentes e até 2007 nenhum medicamento sistêmico foi recomendado para doentes com tumores avançados, uma situação sem paralelo em oncologia. O sorafenibe surgiu como o primeiro tratamento sistêmico eficaz no CHC, após 30 anos de pesquisas, continuando a ser o único medicamento que até hoje demonstrou benefícios na sobrevivência em doentes com CHC em estadio avançado (LLOVET *et al*, 2008, p. 21).

Os cuidados paliativos sempre devem ser levados em conta quando falamos de CHC em pacientes com BCLC D ou com grave deterioração do estado geral. O objetivo nesses casos é a melhoria do estado de vida. Além da agressividade intrínseca do tumor, a alta e rápida mortalidade por essa doença se dá pelo fato dele só ser sintomático em estágios já avançados, nos quais as opções terapêuticas já são menos eficazes (CUNHA, 2019).

3. METODOLOGIA

Tratou-se de uma análise retrospectiva com a coleta de dados de um hospital oncológico de Cascavel-PR, com o objetivo de comparar a eficácia do tratamento de carcinoma hepatocelular em populações de área urbana e rural.

Foram analisados prontuários médicos de pacientes diagnosticados com CHC nos anos de 2014 a 2020. As informações analisadas foram: sexo, profissão, idade, área de habitação, tipo de tumor,

estadiamento do tumor, tratamento utilizado, tempo de evolu o e se houve cura ou morte dos pacientes.

Os dados para análise foram obtidos através de prontuários eletr nicos disponibilizados pelo Hospital UOPECCAN (Un o Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer). As informa es foram tabuladas e os dados pessoais foram transformados em códigos alfanuméricos para minimizar risco de exposi o dos pacientes.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram: prontuários incompletos que não beneficiariam a pesquisa.

Este trabalho foi encaminhado ao Comit  de  tica em pesquisa com Seres Humanos (CEP) do Centro Universitário Funda o Assis Gurgacz e aprovado pelo CAAE com número: 39693820.7.0000.5219.

4. ANÁLISES E DISCUSSÕES DOS RESULTADOS

Segundo prontuários médicos do Hospital UOPECCAN, foram analisados 15 pacientes no período de 2014-2020. Levando em conta que a cada ano   esperado que Cascavel- PR tenha 87 novos casos, seguindo a m dia brasileira, fica claro que a falta de rastreio e diagnóstico   uma realidade.

Dos pacientes analisados, 14 são homens, evidenciando que   um câncer mais prevalente no sexo masculino. Quando observa-se a faixa etária dos pacientes, temos uma média de idade no diagnóstico de 59,7 anos, sendo 12 pacientes entre 60 e 69 anos, 2 entre 45 e 59 anos e um paciente com 17 anos.

Em rela o   profissão e local de moradia, 3 pacientes são agricultores e, desses, apenas um   habitante de área rural. Olhando para os 15 pacientes analisados, apenas 13,3% residem em área rural.

Em rela o a classifica o BCLC do CHC nos pacientes analisados, 40%, apresentavam-se no est dio B. Em segundo lugar, com 4 pacientes, temos BCLC 0, seguido pelo BCLC C e BCLC D, ambos com 2 pacientes cada. Por último, com apenas um paciente classificado nesse estágio da doença, o BCLC A.

Quanto   abordagem terapêutica desses pacientes, 3 dos 6 pacientes com CHC classificados como BCLC B foram submetidos ao transplante hepático, sendo que dois pacientes foram a óbito, com sobrevida média de 16 meses, e um permanece vivo e sem recidiva de doença. Os outros 3 pacientes est dio B que não foram submetidos ao transplante fizeram uso de Sorafenibe, e houve o

mesmo desfecho: 2 mortes e 1 vivo. Os pacientes que faleceram em uso de Sorafenibe tiveram um tempo de sobrevida média de 26 meses.

Cinco pacientes, com BCLC 0 e A foram submetidos à hepatectomia segmentar. Houve sucesso terapêutico em 3 dos 4 pacientes com diagnóstico de CHC BCLC 0, sendo que o tempo de sobrevida do paciente que posteriormente veio a óbito foi de 30 meses. O paciente com BCLC A que fez a ressecção do tumor, teve recidiva da doença e foi a óbito após 6 meses.

Os quatro pacientes com BCLC C e D ficaram em tratamento paliativo, evoluindo para morte com tempo médio de vida, após o diagnóstico, de 9,3 meses.

Dentre os agricultores e moradores da área rural (4 pacientes), dois apresentam CHC em estadios BCLC 0 e dois com BCLC B. Apenas um desses últimos foi a óbito após transplante hepático (25%), uma média inferior à medida das mortes dos pacientes habitantes de área urbana, a qual é de 72,7%.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma hepatocelular é o câncer de fígado mais comum, na maioria dos casos relacionado à cirrose hepática, com alto poder de metástase, e elevado índice de mortalidade. É um tumor de importante relação com a exposição a agrotóxicos, como a maioria dos cânceres.

Observou-se que a faixa etária do diagnóstico se mantém dentro do esperado, entre sexta e sétima décadas de vida.

Em Cascavel/PR, cidade alvo do estudo, evidenciou-se um menor número de casos registrados quando comparado com a média nacional, sendo que a população rural afetada é inferior à urbana. Torna-se essencial, portanto, que o rastreamento de pacientes com cirrose hepática seja feito de maneira mais contínua e efetiva, já que o número de doentes identificados é muito inferior à média nacional.

Diante do estadiamento BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) e as escolhas de tratamento, nota-se aplicação de padrão já estudado e evidenciado como resolutivo, porém não foi possível verificar diferença entre a resposta ao tratamento do grupo de pacientes da área rural e área urbana, devido ao pequeno número de casos.

No total analisado de 15 pacientes, apenas 6 permanecem vivos, número considerado provável para Cascavel/PR, que é de 5 a 6 mortes a cada 6 anos, seguindo o número de diagnósticos esperado para essa região.

Esse trabalho não mostrou diferença na eficácia do tratamento quando comparamos população rural e urbana. Pesquisas futuras devem se concentrar em métodos mais aprimorados e número maior

de pacientes para que, haja respaldo científico apropriado para a conduta adequada em cada grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

CHEDID, M. F.; KRUEL, C. R.; PINTO, M. A. Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis And Operative Management. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 30, n. 4, Outubro 2017.

CUNHA, T. J. B. D. **Carcinoma hepatocelular: diagnóstico, estadiamento e terapêutica.** Dissertação. (Mestrado Integrado em Medicina) Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, 2019.

FORNER, A.; REIG, M.; BRUIX, J. **Hepatocellular carcinoma.** National Library of Medicine, v. 2, n. 391, Março 2018.

INCA. **Instituto Nacional do Câncer.** 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/>>. Acesso em: 23 jun. 2020.

JU, P. H.; DONG, G. J. G.; YANG, A. A. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 16, Agosto 2019.

LLOVET, J. M. *et al.* Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 4, Julho 2008.

JOBIN, L. N. N. **Existe uma associação entre mortalidade por câncer e uso de agrotóxicos?** Uma contribuição ao debate, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, 2010.

PIMENTA, J. R.; MASSABK, P. S. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, n. 59, Julho, 2010.

SBOC. **Sociedade Brasileira de Oncologia.** SBOC. 2020. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Hepatocarcinoma_vf_2017.pdf>. Acesso em: 23 jun 2020.