

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XI

Capítulo 13

TRATAMENTO LOCORREGIONAL DO HEPATOCARCINOMA

GIOVANNA BIRIVA CARVALHO DA SILVA¹

AMANDA RIVA ROHERS¹

RODRIGO SILVA HINTZ¹

RAMONA KAIZER MARQUES¹

BRUNO BOEIRA CASTIEL¹

GABRIELA UCHÔA DA SILVEIRA¹

LUIZA FISCHER DORNELLES¹

JOANA GHELLER BOEIRA¹

TIAGO BATISTA WARPECHOWSKI¹

JÚLIA BOFF FORSTER¹

BIANCA ROMITE FAGUNDES¹

RAISSA DE OLIVEIRA MANGONI¹

NATÁLIA FERRÃO GUIMARÃES¹

PEDRO NUNES HUMMES¹

1. Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave

Hepatocarcinoma; Tratamento Locorregional; Carcinoma Hepatoceleular.

INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma (HCC) é um tumor epitelial derivado dos hepatócitos, comumente desencadeado por inflamação hepática persistente, que ocorre em 85% dos pacientes com cirrose, sendo essa a principal causa de morte nesse grupo (LLOVET *et al.*, 2021). O HCC representa de 70 a 85% das neoplasias primárias de fígado e é a quinta neoplasia mais comum do mundo. Estima-se uma incidência global anual entre 500 mil e 1 milhão de casos novos, com uma taxa de mortalidade de cerca de 700 mil pessoas por ano. A expectativa de vida é de aproximadamente 18% em 5 anos, sendo um dos cânceres mais letais do trato gastrointestinal (BRAY *et al.*, 2018).

Entre os fatores de risco estão as hepatites virais, como as hepatites B (HBV), C (HCV) e D (HDV), o alcoolismo e o tabagismo. Além disso, a diabetes mellitus e a obesidade estão fortemente associadas ao HCC. Nesse contexto, o aumento da prevalência mundial da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) relaciona-se com a crescente incidência da esteato-hepatite não alcoólica (NASH), a qual está associada a cerca de 30-40% dos casos de HCC, mesmo na ausência de cirrose em uma fração significativa dos pacientes (YOUNOSSI *et al.*, 2019).

A apresentação clínica depende, de forma geral, da extensão da neoplasia e do nível de comprometimento hepático por doença de base. A evolução natural do HCC é o aumento progressivo da massa primária e subsequente comprometimento da função hepática e/ou metástase. Mais comumente, os pacientes são assintomáticos e em casos avançados podem apresentar dor abdominal superior mal definida, que pode irradiar-se para o ombro direito quando o tumor se situa no lobo superior direito, perda

ponderal de peso, adinamia, massa em hipocôndrio direito, icterícia, ascite e hepatomegalia (COELHO, 2003; BRUNETON, 2002). É característica a descompensação de uma hepatopatia preexistente, cursando com aumento de ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia e esplenomegalia.

A escolha do tratamento é baseada no estadiamento do tumor. O mais usado atualmente é o *Barcelona Clinic of Liver Cancer* (BCLC), que leva em consideração fatores como tamanho do tumor, número de lesões, função hepática e estado físico do paciente. Entre as opções de tratamento, estão os locorregionais: ablação percutânea, quimioembolização transarterial e radioembolização. Há também os tratamentos cirúrgicos, o transplante e tratamentos sistêmicos (quimioterapia, imunoterapia e terapias-alvo). As opções de tratamento locorregionais são opções que surgiram mais recentemente e apresentam-se como técnicas minimamente invasivas, realizadas por radiologistas intervencionistas, com baixa duração de tempo de procedimento, baixa taxa de complicações e baixo tempo de internação hospitalar.

O objetivo deste estudo é descrever a técnica dos procedimentos locorregionais, em quais estágios do hepatocarcinoma essas terapias são indicadas e analisar as vantagens dessas técnicas terapêuticas do HCC, em vista da demanda crescente por abordagens menos invasivas, que ofereçam baixo tempo de hospitalização e baixa taxa de complicações. Além disso, através de uma abordagem multidisciplinar, esse estudo apresentará dados acerca do prognóstico dos pacientes em cada uma das terapias locorregionais. O HCC é uma patologia em ascensão que necessita de uma abordagem multidisciplinar para o seu manejo. As diferentes opções de terapias podem ser realizadas por diferentes especialidades, por isso a importância de se ter uma discussão sobre elas durante o

manejo do paciente. É de grande importância o conhecimento acerca das abordagens terapêuticas do HCC uma vez que pode influenciar na prática clínica e contribuir para a melhoria dos resultados no tratamento do HCC, especialmente em um cenário global de crescente incidência da doença.

MÉTODO

Este estudo se trata de uma revisão narrativa, realizada no período de abril a julho de 2025, com enfoque na abordagem fisiopatológica, diagnóstica e terapêutica do carcinoma hepatocelular, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, UpToDate, ScienceDirect. Foram utilizados os descritores: “hepatocarcinoma”, “terapias locorregionais” e “radiologia intervencionista”.

A busca contemplou estudos publicados no período de 2007 a 2025, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Foram adotados critérios de inclusão baseados na relevância temática, atualidade e qualidade metodológica dos estudos. Excluíram-se trabalhos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordassem diretamente os objetivos do capítulo ou que não atendessem aos critérios previamente estabelecidos. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com o objetivo de subsidiar a compreensão aprofundada do carcinoma hepatocelular e sua terapêutica, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, fatores de risco, apresentação clínica, fisiopatologia, diagnóstico, classificação e tratamento locorregional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia do hepatocarcinoma

O HCC é uma condição multifatorial e molecularmente complexa. Na maioria dos casos,

o HCC se desenvolve em fígados previamente danificados por lesões hepáticas persistentes, podendo ser de diversas etiologias como hepatites virais B e C, doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica - MAFLD/NAFLD/NASH - e doença hepática alcoólica. A fisiopatologia do HCC geralmente segue um curso evolutivo que inicia com inflamação hepática crônica, que leva à fibrose progressiva, cirrose e, subsequentemente, displasia regenerativa e transformação maligna. Essa regeneração constante do tecido aumenta o risco de erros durante a replicação do DNA. A inflamação crônica é um fator-chave nesse processo, promovendo proliferação celular descontrolada e instabilidade genômica através da liberação de citocinas (EL-SERAG *et al.*, 2014).

Em nível molecular, o HCC é marcado por diversas alterações. Destacam-se mutações em genes supressores de tumor, como TP53 e AXIN1, e em genes envolvidos em vias de sinalização, como o CTNNB1 (β -catenina, parte da via Wnt/ β -catenina). As células do carcinoma hepatocelular frequentemente exibem aneuploidia e outras grandes reorganizações cromossômicas. Além disso, alterações epigenéticas são cruciais: a hipometilação global do genoma pode ativar oncogenes, enquanto a hipermetilação de ilhas CpG em promotores de genes supressores de tumor os silencia, permitindo o crescimento celular descontrolado. Há também a tendência de alterar as histonas e desregular os microRNAs (miRNAs), afetando vias cruciais como proliferação, apoptose e metástase (DING *et al.*, 2025).

Diagnóstico

O diagnóstico precoce do HCC é fundamental para o prognóstico do paciente e para a viabilidade do tratamento locorregional. Ele se inicia com o rastreamento regular de indivíduos de

alto risco, principalmente pacientes com cirrose, por meio de ultrassonografia abdominal a cada seis meses, podendo ser complementado por biomarcadores séricos como a alfa-fetoproteína (AFP) e a PIVKA-II.

Quando uma lesão suspeita é identificada, o diagnóstico definitivo é estabelecido por métodos de imagem seccionais dinâmicos com contraste, como a tomografia computadorizada (TC) multifásica ou a ressonância magnética (RM) com contraste hepatobiliar (considerada o método mais sensível). A característica radiológica distintiva do HCC é a hipercaptação na fase arterial seguida de *washout* nas fases venosa portal ou tardia, padrão que reflete sua vascularização atípica. O sistema *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS) é amplamente utilizado para padronizar a interpretação dessas imagens. Em muitos casos de lesões típicas em fígados cirróticos, as diretrizes atuais permitem o diagnóstico não invasivo baseado unicamente nesses critérios radiológicos. A biópsia hepática, embora ainda relevante, é reservada para casos em que os achados de imagem são atípicos, em pacientes não cirróticos, ou quando há necessidade de confirmação histológica específica (SHIN & YU, 2025). O HCC pode metastatizar preferencialmente para o pulmão e secundariamente para ossos, linfonodos, cérebro, suprarrenal e outros órgãos, provocando sintomas e sinais correspondentes ao comprometimento causado (EASL, 2018).

Classificação

O sistema BCLC é a ferramenta de estadiamento mais aceita globalmente para o carcinoma hepatocelular, orientando a decisão terapêutica a ser tomada em cada caso. Ele integra a condição clínica do paciente, a função do fígado, as características do tumor (número, ta-

manho, invasão vascular) e a presença de metástases. Dois parâmetros fundamentais na avaliação são o ECOG e Child-Pugh. O *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG) é uma escala que mede o desempenho do paciente em relação a sua funcionalidade, variando de 0 (assintomático) a 5 (óbito) e indica a sua capacidade de realizar atividades do dia a dia. Já a classificação de Child-Pugh, leva em consideração a gravidade da disfunção hepática com base em parâmetros clínicos e laboratoriais (bilirrubina, albumina, INR – exame que avalia a coagulação do sangue –, ascite e encefalopatia). Esse sistema de avaliação varia de classe A (função hepática preservada), B (disfunção hepática moderada) e C (disfunção hepática grave). Todos esses parâmetros são usados para o estabelecimento do BCLC do paciente.

O BCLC, então, divide os pacientes em cinco estágios, cada um com um tratamento recomendado:

- BCLC 0 (estágio muito precoce): tumor único menor ou de tamanho igual a 2 cm, sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática, além de ECOG 0 e Child-Pugh A. Os pacientes nesse estágio são candidatos a tratamentos curativos como ressecção cirúrgica ou ablação.

- BCLC A (estágio precoce): um único nódulo independente do tamanho ou até três nódulos menores ou iguais a 3 cm, sem invasão macrovascular, disseminação extra-hepática ou sintomas relacionados ao câncer. Apresentando um ECOG 0 e Child-Pugh A-B. As opções de tratamento neste estágio se concentram em cirurgia de ressecção, transplante hepático ou ablação percutânea.

- BCLC B (estágio intermediário): tumores multifocais, com função hepática preservada e sem sintomas relacionados ao câncer em invasão vascular ou disseminação extra-hepática.

Com ECOG 0 e Child-Pugh A-B. A quimioembolização transarterial é a terapia padrão para controle local se houver nódulos bem definidos, fluxo portal preservado e acesso seletivo às artérias nutridoras do tumor. Outras alternativas nesse estágio são o transplante, se houver critérios expandidos para isso, ou tratamento sistêmico, se a lesão for difusa, infiltrativa ou com envolvimento bilobar.

- BCLC C (estágio avançado): pacientes com invasão vascular ou disseminação extra-hepática, com piora da condição geral (ECOG 1-2) mas com função hepática preservada. O tratamento foca em terapias sistêmicas, como combinação de atezolizumabe com bevacizumabe (Atezo-Bev), que é atualmente o tratamento de primeira linha de primeira escolha, pois confere um benefício de sobrevida superior em comparação ao sorafenibe.

- BCLC D (estágio terminal): disfunção hepática grave (Child-Pugh C) ou deterioração significativa do estado de saúde (ECOG 3-4), independente da carga tumoral. O tratamento é de cuidados paliativos.

Esses indicadores permitem uma avaliação minuciosa e orientam a terapia de escolha para cada paciente, destacando a importância de uma equipe multidisciplinar para melhor direcionamento terapêutico (VILLANUEVA, 2019).

Tratamento locorregional

Ablação por radiofrequência

A ablação por radiofrequência (ARF) é uma técnica minimamente invasiva amplamente utilizada no tratamento de tumores hepáticos, sendo considerada uma opção de primeira linha para diversos casos. É indicada, principalmente para pacientes com carcinoma hepatocelular em estágios iniciais (BCLC 0 ou A) e função hepática preservada (Child-Pugh A ou B), especial-

mente quando não atende aos critérios de ressecção cirúrgica, quimioterapia ou transplante hepático (IZZO *et al.*, 2019; EASL, 2018).

A técnica apresenta altas taxas de necrose completa 95-99% em tumores com até 3 cm, sendo considerada preferencial em relação a outras abordagens locais não cirúrgicas, como embolização ou radioterapia. No entanto, a eficácia tende a diminuir com o aumento do tamanho tumoral em cerca de 70% em lesões entre 3 e 5 cm (DENG *et al.*, 2022).

O procedimento de ARF utiliza energia térmica para induzir necrose coagulativa e destruir tumores hepáticos. O calor é gerado a partir da excitação iônica promovida por uma corrente elétrica alternada, aplicada por meio de uma agulha-eletródo inserida no tumor. O procedimento pode ser realizado por via percutânea, laparoscópica ou aberta, sendo a via percutânea a mais comum. A técnica é conduzida por um radiologista intervencionista que por meio de uma abordagem guiada por imagem, geralmente ultrassonografia, insere a agulha até o centro do tumor, onde seus filamentos são expandidos. Em seguida, é ligado o gerador de radiofrequência, iniciando-se a ablação.

Em geral uma única aplicação vai gerar uma área de necrose de 3-4 cm. Tumores maiores podem exigir mais de uma inserção ou reposicionamento para garantir que toda a extensão do tumor seja afetada. Diversos fatores, como condutividade elétrica, taxa de perfusão e carbonização tecidual, influenciam o crescimento da área de ablação (COVEY; HUSSAIN, 2017; IZZO *et al.*, 2019).

Devido aos seus resultados, a ablação por radiofrequência consolidou-se como uma das principais modalidades terapêuticas para o carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio inicial, apresentando sobrevida global de 5 anos entre 40 e 70% e baixas taxas de complicações. No entanto, a taxa de recorrência local é altamente

variável, influenciada por fatores como margens de ablação insuficientes, localização tumoral e presença de vasos adjacentes (IZZIO *et al.*, 2019).

Em comparação com a abordagem cirúrgica, a ARF percutânea demonstrou eficácia semelhante e menor morbidade em tumores pequenos (KHAN *et al.*, 2007). Diante disso, destaca-se a necessidade de uma abordagem interdisciplinar envolvendo diferentes profissionais para definir a melhor conduta terapêutica em cada caso. Além disso, o uso de estratégias com abordagens combinadas, tem mostrado resultados superiores em determinados contextos clínicos, ampliando as possibilidades terapêuticas e personalizando o tratamento de acordo com o perfil do paciente e da doença (SEIF EL DAHAN *et al.*, 2023).

Ablação por micro-ondas

A ablação térmica, incluindo a ablação por micro-ondas (MWA), é uma estratégia amplamente utilizada no tratamento de tumores hepáticos. Seja de forma isolada ou associada à hepatectomia parcial, essa técnica amplia as possibilidades terapêuticas com intenção curativa, especialmente em casos nos quais a ressecção cirúrgica não é viável por limitações anatômicas ou funcionais (POGGI *et al.*, 2015).

O procedimento é minimamente invasivo e utiliza ondas eletromagnéticas de alta frequência para gerar calor e destruir tecido tumoral hepático por necrose coagulativa. A técnica utiliza uma sonda como eletrodo, que é colocado diretamente na lesão e, através de um gerador, um campo eletromagnético é formado. Tal abordagem tende a ser bastante vantajosa em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal recorrentes após hepatectomia prévia, permitindo que mais indivíduos se beneficiem de intervenções repetidas.

Em comparação à ablação por radiofrequência, a MWA é mais previsível em relação à área de ablação gerada, o que permite um tratamento de múltiplas lesões ao mesmo tempo e uma dimensão maior de coagulação em menos tempo de procedimento. Além disso, na MWA temos um aquecimento rápido e de maneira bastante homogênea (POULOU *et al.*, 2015)

Crioablação

A crioablação percutânea é uma modalidade de tratamento locorregional minimamente invasiva utilizada no manejo do carcinoma hepatocelular, especialmente em pacientes não candidatos à ressecção cirúrgica ou transplante hepático. Seu uso é recomendado principalmente nos estágios iniciais da doença (BCLC 0 e A), em lesões únicas ou até três nódulos menores que 3 cm, quando a função hepática ainda está preservada.

O procedimento baseia-se na aplicação de sondas diretamente no tumor, promovendo ciclos controlados de congelamento e descongelamento, resultando em necrose celular por formação de cristais de gelo intra e extracelulares, além de lesão vascular local e resposta imunológica tumoral secundária (LITTRUP, 2009).

A crioablação oferece vantagens técnicas em casos de tumores próximos a estruturas críticas, como vasos sanguíneos e vias biliares, devido à melhor visualização do “ice ball” em exames de imagem e menor risco de dano térmico colateral (WANG, 2015). Evidências indicam que, para lesões com menos de 3 cm, a crioablação atinge taxas de controle local superiores a 90%, sendo comparáveis ou mesmo superiores às obtidas com a ablação por radiofrequência (JIANG, 2020).

Além disso, a crioablação é bem tolerada, com baixas taxas de complicações, e pode ser repetida em casos de recidiva tumoral. Seu pa-

pel vem se consolidando como alternativa viável, principalmente em contextos de terapia multimodal, combinada à embolização ou terapias sistêmicas (NIU, 2013).

Quimioembolização transarterial

A quimioembolização transarterial (TACE) é uma técnica minimamente invasiva indicada como tratamento para pacientes com CHC em estágio intermediário (BCLC B), especialmente quando o tumor é grande ou multinodular e não há possibilidade de ressecção cirúrgica ou ablação térmica. Também pode ser utilizada como terapia neoadjuvante, com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor antes de outros tratamentos (VOGL *et al.*, 2007; HUPPERT, 2022).

A TACE baseia-se na introdução superseletiva de um cateter na artéria que irriga o tumor. O acesso se inicia geralmente por meio da artéria femoral. Por esse catéter são injetados quimioterápicos como doxorubicina, cisplatina ou mitomicina, seguidos de lipiodol, que veicula o fármaco, ajudando a concentrá-lo no tumor. Em seguida, são aplicadas partículas embolizantes, como gelfoam ou microesferas, que bloqueiam o fluxo sanguíneo, intensificando o efeito do tratamento. Essa combinação de quimioterapia local com a oclusão dos vasos sanguíneos que irrigam o tumor acarreta necrose tumoral (VOGL *et al.*, 2007; HUPPERT, 2022).

O procedimento é seletivo, visando atingir apenas o tumor e preservar o restante do fígado. Podem ser realizadas múltiplas sessões de TACE, conforme a resposta clínica e radiológica do paciente. Para que seja realizada com segurança, é necessário que o paciente tenha boa função hepática e esteja em bom estado geral (HUPPERT, 2022).

Embolização transarterial

A embolização transarterial (TAE) é uma terapia locorregional indicada principalmente

para pacientes com BCLC B, com tumores multifocais, boa função hepática (Child-Pugh A ou B) e sem invasão vascular ou metástases extra-hepáticas (FORNER *et al.*, 2018).

A técnica baseia-se na vascularização arterial predominante do HCC, ao contrário do fígado normal, que recebe maior suprimento da veia porta. Consiste na cateterização seletiva da artéria hepática com posterior injeção de partículas embolizantes, promovendo isquemia e necrose tumoral (LLOVET *et al.*, 2021). A TAE pura não utiliza quimioterápicos, ao contrário da TACE.

É contraindicada em pacientes com trombose portal, insuficiência hepática avançada ou presença de *shunts* arterioportais significativos, o que compromete a eficácia e aumenta o risco de complicações (BRUIX *et al.*, 2011). O acompanhamento da resposta é feito por imagem (TC ou RM), que avalia a viabilidade tumoral com base no realce arterial residual (LENCIONI & LLOVET, 2010).

Radioembolização

A radioembolização, também conhecida como terapia interna seletiva com ítrio-90, é uma abordagem terapêutica cada vez mais utilizada no tratamento do CHC, especialmente em pacientes com tumores irresssecáveis.

Essa técnica consiste na implantação de microesferas contendo o radioisótopo diretamente nas artérias nutridoras do tumor. A TARE provoca então, além do efeito radioativo, um efeito microembólico bloqueando o suprimento sanguíneo da lesão. Dessa forma, é possível fornecer altas doses de radiação de maneira direta, sem gerar dano adjacente, e reduzir a nutrição tumoral. (SERIAL *et al.* 2023)

Clinicamente, esse procedimento é indicado principalmente para pacientes em estágios intermediários e avançados da doença, particularmente quando há múltiplos nódulos, presença

de trombose da veia porta ou contraindicações à quimioembolização transarterial. Pode também ser empregada como ponte para transplante hepático ou para reduzir o volume tumoral, tornando o paciente elegível a terapias curativas. Após o procedimento, a apresentação clínica mais comum é a chamada síndrome pós-radioembolização, que ocorre em até 70% dos casos e inclui sintomas como febre, náuseas, dor abdominal, fadiga e anorexia. Essa síndrome pode impactar significativamente a qualidade de vida no curto prazo. Complicações mais graves, como a doença hepática induzida por radiação, surgem em um menor número de pacientes (cerca de 9%) e envolvem hepatotoxicidade, ascite e elevação da bilirrubina, ocorrendo tipicamente algumas semanas após o procedimento (KENNEDY *et al.*, 2015).

Quimioterapia intra-arterial

A quimioterapia intra-arterial é uma técnica de administração do quimioterápico diretamente na artéria hepática, visto que os tumores hepáticos são majoritariamente irrigados por ela, enquanto o parênquima hepático normal é irrigado, em sua maioria, pela veia porta. Esse método permite a infusão de altas concentrações locais do quimioterápico, poupando o fígado saudável e reduzindo a toxicidade sistêmica (LAFACE *et al.*, 2021).

Essa técnica é indicada para pacientes com carcinoma hepatocelular avançado ou irressecável (BCLC C), especialmente se há doença confinada ao fígado, trombose da veia porta (PVTT) e ausência de metástases extra-hepáticas significativas. Pode ser usada como primeira linha alternativa ao sorafenibe ou lenvatinibe, ou em segunda linha, isoladamente ou em combinação com terapias sistêmicas (LAFACE *et al.*, 2021).

A quimioterapia intra-arterial oferece maior taxa de controle da doença (DCR) e sobrevida

global (OS) quando comparada a tratamentos sistêmicos isolados, em termos de progressão livre da doença (PFS). Além disso, oferece boa eficácia em casos com trombose de veia porta (PVTT) e menor toxicidade sistêmica, por se manter concentrada no fígado e limitar a exposição do organismo aos fármacos, resultando em menores efeitos adversos (LAFACE *et al.*, 2021).

O quimioterápico é administrado por meio de um cateter conectado a um *port-a-cath* subcutâneo, que permite a infusão contínua do fármaco diretamente na artéria hepática. A abordagem moderna é percutânea, guiada por imagem, utilizando um acesso femoral para a inserção do catéter. A infusão pode ser feita de forma contínua ou intermitente, com drogas como 5-FU, cisplatina, oxaliplatina, epirrubicina e gemcitabina (LAFACE *et al.*, 2021).

Eletroporação

A eletroporação é uma técnica não térmica que utiliza pulsos elétricos de alta frequência para permear as membranas celulares. A membrana plasmática, por sua natureza isolante, atua como um dielétrico que separa dois meios condutores: o citoplasma (meio intracelular) e o fluido extracelular. Quando um campo elétrico é aplicado, a célula se comporta como um capacitor, acumulando carga elétrica em sua membrana. Isso gera uma diferença de potencial chamada potencial transmembrana induzido, que se sobrepõe ao potencial de repouso da célula. Quando essa voltagem atinge um valor crítico (geralmente em torno de 200 mV) a estrutura lipídica da membrana se reorganiza, formando poros temporários. O fenômeno pode ser dividido em três etapas principais: a indução (I), quando o campo elétrico gera um potencial transmembrana que atinge o valor limiar necessário para iniciar a formação de poros, a expansão (II), quando o campo estiver presente, os

poros se ampliam, permitindo a passagem de substâncias para dentro ou fora da célula e, por fim, a resselagem (III), após o término do pulso elétrico, a membrana celular se repara e os poros se fecham (TEISSIE *et al.*, 2005).

Existem dois tipos de eletroporação, a reversível, na qual as perturbações nas propriedades da membrana celular são temporárias, e a irreversível (IRE), quando ocorre a apoptose pela interrupção letal do equilíbrio osmótico entre o interior da célula e o ambiente externo. A IRE é um método utilizado para a ablação de neoplasias hepáticas, como o HCC, adjacentes aos principais vasos sanguíneos e/ou à árvore biliar, para as quais as técnicas de ablação térmica estão associadas ao risco de complicações e efeitos de aquecimento. No entanto, como para qualquer outra técnica ablativa, o principal fator limitante é o tamanho do tumor, com a eficácia do tratamento declinando com o aumento do tamanho da lesão e 3 cm continua sendo um limite consensual. O procedimento é realizado com eletrodos percutâneos, que são agulhas finas, guiados por imagem e posicionados ao redor do tumor. Em comparação a técnicas ablativas térmicas, como radiofrequência e criablação, a eletroporação não é afetada pelo efeito dissipador de calor, o qual pode levar à ablação incompleta e lesões térmicas de tecidos não alvo (TASU *et al.*, 2022).

A eletroporação também pode ser utilizada em conjunto com a eletroquimioterapia, na qual o paciente recebe um medicamento quimioterápico e, em seguida, pulsos elétricos são aplicados diretamente no tumor com eletrônicos inseridos por agulhas. Nesse contexto, a eletroporação aumenta temporariamente a permeabilidade da membrana, facilitando a entrada do quimioterápico, resultando em efeito citotóxico mais seletivo, poupando os tecidos saudáveis ao redor (CAMPANA *et al.*, 2019).

Em 2021, uma nova meta-análise, incluindo 25 estudos (15 prospectivos e 10 retrospectivos), resumiu os resultados da IRE para ablação hepática em 776 pacientes com 354 metástases hepáticas, 285 carcinomas hepatocelulares e 100 colangiocarcinomas. A sobrevida global combinada e a sobrevida livre de progressão em 6, 12 e 24 meses foram de 93,28% e 79,72%, 81,29% e 64,19% e 61,47% e 49,05%, respectivamente. A taxa geral de eventos adversos foi de 23,7%, com 6,9% de eventos adversos graves (GUPTA *et al.*, 2021).

Outros tratamentos

Além do tratamento locorregional, temos abordagens alternativas para o hepatocarcinoma com base no estadiamento BCLC. No estágio 0, considerado muito inicial, onde o paciente possui as funções hepáticas preservadas (Child-Pugh A, PS 0), sem hipertensão portal e sem invasão vascular, com tumor único, faz-se uma ressecção cirúrgica, com objetivo de curar estritamente o carcinoma. Casos clínicos descompensados, como cirrose hepática, contraindicam esse tratamento.

No estágio A do BCLC, considerado inicial, porém mais evoluído que o 0 – pois o paciente possui um tumor menor que 5 cm ou até três tumores menores que 3 cm, se enquadrando nos critérios de Milão (Child-Pugh A ou B, PS 0), porém sem invasão vascular ou metástase, se planeja um transplante de fígado, com objetivo curativo não só para o carcinoma, mas também para possíveis doenças hepáticas comórbidas. Tratamentos locorregionais costumam ser usados na janela de tempo em que o paciente aguarda pelo transplante.

No estágio C do BCLC, considerado avançado, porém não terminal, o paciente possui algum tipo de invasão vascular, como um trombo na veia porta, ou uma metástase extra-hepática e função hepática preservada (Child-Pugh A ou

B, PS 1 ou 2). Nesse caso, pode-se fazer terapias-alvo (com sorafenibe ou lenvatinibe), imunoterapia combinada (atezolizumabe com bevacizumabe, de primeira linha, ou outras combinações de segunda linha ou em pesquisa, como durvalumabe e tremelimumabe), ou quimioterapia, embora este último tratamento seja usado apenas em contextos específicos, geralmente, quando os tratamentos anteriores não são indicados ou eficazes.

No estágio D ou terminal do BCLC, quando o paciente possui função hepática comprometida de forma grave (Child-Pugh C e/ou PS maior ou igual a 3), o foco é em cuidados paliativos, objetivando aliviar o sofrimento do paciente, sem curar a doença inicial, por meio de tratamentos sintomáticos, controle da dor, suporte nutricional e manejo de complicações das doenças comórbidas (VILLANUEVA, 2019).

CONCLUSÃO

O tratamento locorregional do hepatocarcinoma representa um campo dinâmico e em constante evolução dentro da oncologia hepática. Isso se deve ao avanço tecnológico, à compreensão mais precisa da biologia tumoral e ao

desenvolvimento de estratégias terapêuticas cada vez mais personalizadas.

Ao longo dos últimos anos, métodos como a ablação térmica, a embolização transarterial e a radioembolização deixaram de ser intervenções pontuais e se consolidaram como pilares fundamentais no manejo multidisciplinar do HCC, principalmente em pacientes não elegíveis à ressecção cirúrgica ou ao transplante hepático. Inseridos em um contexto de estadiamento bem definido como o sistema BCLC, esses tratamentos passaram a ser compreendidos como ferramentas estratégicas dentro de planos terapêuticos integrados. A escolha da técnica depende do estágio da doença, da reserva funcional hepática e das condições clínicas do paciente. Em alguns casos, esses métodos permitem conversão para terapias curativas ou prolongamento da sobrevida com qualidade.

Apesar dos avanços, persistem desafios relevantes. A heterogeneidade clínica do HCC, a desigualdade no acesso a tecnologias de ponta, a necessidade de centros especializados e a carência de estudos comparativos robustos entre as diferentes modalidades terapêuticas ainda limitam a padronização de condutas e comprometem a equidade no tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRUIX, J. *et al.* Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, v. 53, p. 1020, 2011. doi: 10.1002/hep.24199.
- CAMPANA, L. *et al.* Electrochemotherapy: emerging applications technical advances, new indications, combined approaches, and multi-institutional collaboration. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 45, p. 92, 2019. doi: 10.1016/j.ejso.2018.11.023.
- COVEY, A.M. & HUSSAIN, S.M. Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma: an overview of techniques, outcomes, and posttreatment imaging findings. *American Journal of Roentgenology*, v. 209, p. 67, 2017. doi: 10.2214/AJR.17.17799.
- DENG, Q. *et al.* Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Hyperthermia*, v. 39, p. 1052, 2022. doi: 10.1080/02656736.2022.2059581.
- DING, Z. *et al.* Hepatocellular carcinoma: pathogenesis, molecular mechanisms, and treatment advances. *Frontiers in Oncology*, v. 15, 2025. doi: 10.3389/fonc.2025.1526206.
- EL-SERAG, H.B. *et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? *Hepatology*, v. 60, p. 1767, 2014. doi: 10.1002/hep.27222.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER - EASL. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, v. 69, p. 182, 2018. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- FORNER, A. *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, v. 391, p. 1301, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- HUPPERT, P. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiologe*, v. 62, p. 225, 2022. doi: 10.1007/s00117-022-00972-1.
- IZZO, F. *et al.* Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update. *Oncologist*, v. 24, e990, 2019. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0337.
- JIANG, B. Percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cryobiology*, v. 92, p. 13, 2020.
- KENNEDY, A. *et al.* Radioembolization for hepatic malignancies: results from a multicenter American trial. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 6, p. 134, 2015. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.087.
- KHAN, M.R. *et al.* Comparison of percutaneous and surgical approaches for radiofrequency ablation of small and medium hepatocellular carcinoma. *Archives of Surgery*, v. 142, p. 1136, 2007. doi: 10.1001/archsurg.142.12.1136.
- LAFACE, C. *et al.* Hepatic arterial infusion of chemotherapy for advanced hepatobiliary cancers: state of the art. *Cancers*, v. 13, p. 3091, 2021. doi: 10.3390/cancers13123091.
- LENCIONI, R. & LLOVET, J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease*, v. 30, p. 52, 2010. doi: 10.1055/s-0030-1247132.
- LITTRUP, P.J. Percutaneous cryotherapy of hepatic tumors: long-term experience with 73 patients. *American Journal of Roentgenology*, v. 193, p. 1600, 2009.
- LLOVET, J.M. *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 7, p. 6, 2021. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.
- NIU, L. Cryosurgery for primary liver cancer: a clinical study of 132 cases. *Hepatogastroenterology*, v. 60, p. 573, 2013.
- POGGI, G. *et al.* Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*, v. 7, p. 2578, 2015. doi: 10.4254/wjh.v7.i25.2578.
- POULOU, L.S. *et al.* Ablação percutânea por micro-ondas versus ablação por radiofrequência no tratamento do carcinoma hepatocelular. *World Journal of Hepatology*, v. 7, p. 1054, 2015. doi: 10.4254/wjh.v7.i8.1054.
- SEIF EL DAHAN, K. Multidisciplinary care for patients with HCC: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology Communications*, v. 7, e0143, 2023. doi: 10.1097/HC9.0000000000000143.
- SERHAL, M. *et al.* Radioembolização transarterial: visão geral dos dispositivos radioembólicos. *Seminars in Interventional Radiology*, v. 40, p. 461, 2023. doi: 10.1055/s-0043-1772814.
- SHIN, H. & YU, S.J. A concise review of updated global guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2017–2024. *Journal of Liver Cancer*, v. 25, p. 19, 2025. doi: 10.17998/jlc.2025.02.03.
- TASU, J.P. *et al.* Irreversible electroporation and electrochemotherapy in the treatment of solid tumors: current status and future perspectives. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 48, p. 512, 2022. doi:10.1016/j.ejso.2021.11.012.

TEISSIE, J. *et al.* Mechanisms of cell membrane electropermeabilization: a minireview of our present (lack of?) knowledge. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, v. 1724, p. 270, 2005. doi: 10.1016/j.bba-gen.2005.05.006.

VILLANUEVA, A. Hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 380, p. 1450, 2019. doi: 10.1056/NEJMra1713263.

VOGL, T.J. *et al.* Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. *Rofo*, v. 179, p. 1113, 2007. doi: 10.1055/s-2007-963285.

WANG, C. Comparative efficacy of cryoablation versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One*, v. 10, e0139980, 2015.

YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 16, p. 20, 2019. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.