

EVOLUÇÃO DA ALFAFETOPROTEÍNA NUMA POPULAÇÃO HOSPITALAR

Joana Mafalda Almeida Aidos¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
Correio eletrónico: joanaaidos@hotmail.com

Resumo

Introdução: Poucos estudos no passado descreveram o comportamento do CHC (Carcinoma Hepatocelular) em termos de duplicação tumoral. O tempo de duplicação da AFP (alfafetoproteína) está intimamente relacionado com o tempo de duplicação tumoral, assumindo este papel importante na avaliação do padrão de crescimento dos CHC, bem como monitorização da resposta às terapêuticas instituídas e preditivo de sobrevida.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo avaliar um grupo de doentes com mais de duas determinações da AFP, em que pelo menos uma delas seja superior ao normal. Pretende-se saber a que diagnósticos corresponde a elevação da referida proteína e nos casos equivalentes a carcinomas hepatocelulares pretende-se avaliar o padrão de crescimento tumoral ao longo do tempo, a que evolução se associa à neoplasia, se a regressão ou crescimento e inferir acerca das terapias realizadas que possam eventualmente justificar esse comportamento..

Métodos: Identificaram-se 77 doentes avaliados entre 2004 e 2010 no laboratório Central do CHUC nos quais a alfafetoproteína se encontrasse acima dos valores de referência. Seleccionaram-se ainda 33 doentes nos quais tenha havido mais de duas determinações da referida proteína em que pelo menos uma delas fosse superior ao normal. Nos casos correspondentes a carcinomas hepatocelulares foram descritos o meio de diagnóstico, idade do doente, tamanho tumoral, número de nódulos e tratamentos efectuados. Os doentes foram divididos em 4 grupos consoante a terapia a que foram submetidos (sorafenib, quimioembolização, terapia múltipla ou ausência de tratamento). Foram calculados os tempos de duplicação da AFP com base nas medições do marcador tumoral, e construído um gráfico para cada doente de modo a avaliar os padrões de crescimento tumoral em relação com as terapias efetuadas.

Resultados: 20 dos 33 casos de elevação da AFP correspondiam a CHC, os restantes a outras causas. Nos casos correspondentes a CHC foram observados 4 padrões distintos de crescimento. Nos doentes não submetidos a terapia durante o período de análise, estes padrões foram distintos, alternando entre aumento ou diminuição da velocidade de crescimento e regressão tumoral. Nos submetidos a terapia com quimioembolização em 3 dos 6 casos a aplicação da terapia coincidiu com períodos de regressão tumoral, bem como com os períodos de diminuição da velocidade tumoral nos restantes. Nos submetidos a terapia com sorafenib, em 3 dos 7 casos períodos de regressão estão relacionados com a terapia, apesar de um apresentar posteriormente oscilação entre crescimento e regressão. Em 3 casos os períodos de diminuição da velocidade de crescimento tumoral, relacionam-se com a dita terapia.

Conclusão: Alterações da AFP podem dever-se a várias situações, incluindo o CHC. O TD da AFP mostrou ser útil na previsão do comportamento tumoral. Nos casos de CHC não submetidos a terapia foram evidenciados padrões distintos de crescimento. Nos submetidos a terapia com sorafenib ou quimioembolização intraarterial, os períodos de regressão tumoral ou de diminuição da velocidade de crescimento coincidem em grande parte dos casos com a aplicação das referidas terapias. Aplica-se o mesmo para os doentes submetidos a terapias múltiplas. As terapias mostraram-se eficazes no controlo tumoral, apesar de não se mostrarem potencialmente curativas.

Palavras chave: tempo de duplicação tumoral, carcinoma hepatocelular, alfafetoproteína, padrão de crescimento tumoral, sorafenib, quimioembolização intraarterial

Abstract

Introduction: Few studies in the past had described the behavior of HCC (Hepatocellular carcinoma) in terms of tumor duplication. The AFP (alpha-fetoprotein) doubling time is closely related with the tumor doubling time, assuming an important role in the evaluation of the growth patterns of the HCC, as well as supervising the reply of instituted therapeutics and as a survival predictor.

Objective: This study has the objective of evaluate a group of patients with more than two AFP determinations, where at least one of them is superior to the normal. It is intended to know which diagnosis matches with the rise of the cited protein and in the cases equivalent to HCC is intended to analyze the growth tumor pattern throughout the time and also evaluate to which evolution neoplasia is associated, if the regression or growth, and infer about the therapies that can eventually justify this behavior.

Methods: 77 patients were evaluated between 2004 and 2010 in the Central laboratory of the CHUC where the alpha-fetoprotein levels were found above of the values of reference. Of those, existed 33 patients which had more than two determinations of the related protein where at least one of them was superior to the normal. In the cases corresponding to hepatocellular carcinomas were described age of the patient, tumoral size, number of nodules and treatments there had been submitted. After this selection, the atients were divided in 4 groups according to the therapy they had been submitted (sorafenib, chemioembolization, multiple therapy or absence of treatment). With the measurements of the tumoral marker, the

AFP doubling times were calculated and a graph was built for each patient so that the growth patterns were evaluated in relation with the therapies done.

Results: In 20 of 33 cases with elevated AFP were due to HCC, the remainder to other causes. In cases of HCC were observed four distinct growth patterns. In patients not submitted to therapy during the period of analysis, these were distinct, alternating between increasing or decreasing the growth rate and tumor regression. In 3 of the 6 patients submitted to chemoembolization, therapy application coincided with periods of tumor regression, as well therapy application coincided with the periods of decreasing growth rate in the others.patients. In 3 of the 7 patients submitted to therapy with sorafenib, the regression periods are related to therapy application, although one of these patients presented after an oscillation between growth and regression

Conclusion: Changes of AFP may be due to various situations, including the HCC. The DT (doubling times) of AFP proved to be useful in the prediction of tumor behavior. In HCC cases not submitted to therapy were observed distinct growth patterns. In the ones submitted to sorafenib or transarterial chemoembolization therapies, the periods of tumor regression or slowing down of growth coincide in the majority of cases with the application of the refered therapies. The same applies for patients that were submitted to multiple therapies. The therapies proved to be effective in tumor control, although they are not potentially curative.

Keywords – tumor doubling time, hepatocellular carcinoma, alpha-fetoprotein, tumor growth pattern, sorafenib, transarterial chemoembolization

1. INTRODUÇÃO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é o 6º cancro mais prevalente a nível mundial,¹ sendo o tumor maligno primário do fígado mais comum, e também a terceira causa mais comum de morte por cancro.

Em 70-90% dos casos o CHC desenvolve-se a partir de uma cirrose hepática. Em países desenvolvidos, em adição ao VHC e VHB,² o consumo de álcool bem como esteatose hepática não alcóolica frequentemente no contexto de síndrome metabólica são as causas prevalentes.³

Em doentes com cirrose e uma massa focal hepática maior que 2 cm, o diagnóstico pode ser estabelecido com base em características imagiológicas típicas obtidas por TAC ou RMN com contraste. Para lesões entre 1 e 2 cm o diagnóstico é feito por achados concordantes nos dois estudos imagiológicos atrás referidos. A biópsia hepática deve ser considerada para massas focais hepáticas com achados imagiológicos atípicos ou achados discordantes da TAC e RMN, ou para lesões na ausência de cirrose.²

O tratamento do CHC pode ser problemático. Embora a ressecção e transplante hepático sejam tratamentos potencialmente curativos, aproximadamente 80% dos CHC apresenta-se irrecutível ou com metástases à distância.⁴ Modalidades de tratamento locais como ablação por radiofrequência ou quimioembolização são úteis em doentes nos estádios iniciais ou intermédios. A quimioembolização transarterial também pode ser usada como uma terapia enquanto se aguarda por transplante de modo a impedir a evolução tumoral.⁵

O Sorafenib é um inibidor multiquinase que bloqueia a proliferação celular tendo como alvo a Raf quinase. Simultaneamente exerce um poderoso efeito antiangiogénico ao bloquear o receptor do factor de crescimento vascular endotelial. Prolonga a sobrevida e atrasa

a progressão de doentes com CHC avançados que não são candidatos a terapias potencialmente curativas ou quimioembolização transarterial.⁶

A AFP é uma glicoproteína com peso molecular de 61.000-75.000 Da , com características físicas similares às da albumina. É sintetizada pelo saco vitelino na vida fetal e mais tarde pelo fígado fetal. Na vida adulta, a síntese de AFP é reprimida.⁷ Foi descoberta em 1956 por Bergstrand e Czar usando electroforese das proteínas fetais séricas humanas. Contudo, só em 1963 AFP ganhou interesse após descoberta da AFP em adultos durante a carcinogénese.⁸

Elevados valores de AFP são encontrados no soro dos doentes com tumores como carcinoma hepatocelular, hepatoblastoma, tumores de células germinativas (carcinomas embrionários e teratomas malignos). Elevados valores de AFP também são encontrados no soro de doentes com hepatite crónica e cirrose hepática e em vários tipos de carcinomas (carcinoma gástrico, carcinoma testicular, cancro do pulmão, cancro do pâncreas).⁷

O valor da AFP como meio de diagnóstico é cada vez mais questionado, devido à pobre sensibilidade e especificidade.⁸ Níveis <20 ng/ml são considerados normais, acima deste valor , o teste de diagnóstico do CHC tem uma sensibilidade de 41-65%^(9,10) e especificidade de 91%.¹⁰

Os níveis de AFP diagnósticos de CHC são acima de 400 ng/ml¹¹ em doentes com cirrose hepática e uma massa sólida hepática >2 cm com características típicas imagiológicas. Contudo, vários autores^(9,10) consideram um cut-off diagnóstico de 200 ng/ml.

A AFP sérica é considerado também um efetivo marcador tumoral na vigilância das recorrências do CHC.^(12,13) e preditor de resposta às terapêuticas instituídas.¹⁴

O padrão de crescimento natural dos CHC tem sido descrito usando o TDT (tempo de duplicação tumoral)¹⁵, calculado por uma fórmula desenvolvida por Schwartz¹⁶ que pode ser medido por técnicas de diagnóstico imagiológicas.¹⁵ e está intimamente relacionado com o

tempo de duplicação do marcador tumoral AFP.¹⁷ É possível correlacionar o tempo de duplicação com taxa de crescimento pela seguinte fórmula: $TD = \ln(2)/\text{taxa de crescimento específica}$.¹⁸

O tempo de duplicação tumoral é útil tanto para avaliar os efeitos do tratamento e prognóstico, como para entender o curso natural dos CHC¹⁵ e também foi reportado ser um dos mais importantes factores determinantes de sobrevida¹⁹

O presente estudo foi aplicado num grupo selecionado de doentes nos quais houve mais de duas determinações da AFP em que pelo menos uma delas fosse superior ao valor normal.

Objetivo: Nos casos de carcinoma hepatocelular, através do cálculo dos tempos de duplicação da alfafetoproteína pretende-se avaliar o padrão de crescimento tumoral ao longo do tempo, a que evolução se associa a neoplasia, se a regressão ou crescimento e inferir acerca das terapias realizadas que possam eventualmente justificar esse comportamento. Dentro da análise da resposta às terapias, selecionaram-se os doentes não submetidos a terapia durante o tempo de análise e os que só foram submetidos a um tipo de terapia (sorafenib, quimioembolização), bem como a terapias múltiplas, pretendendo-se analisar a influência destas nos padrões de crescimento tumoral.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram identificados 77 doentes avaliados no Laboratório Central dos HUC entre 2004 e 2010 nos quais a alfafetoproteína se encontrava acima dos valores de referência. Destes, seleccionaram-se 33 com base na existência de mais de duas determinações da referida proteína, em que pelo menos uma delas fosse superior ao valor normal. Em 20 destes doentes a elevação da AFP devia-se a CHC.

O diagnóstico de CHC foi baseado nos achados histológicos obtidos por biópsia eco guiada em 9 ou em dados imagiológicos obtidos por TAC /RMN em 11 doentes.

Nestes doentes com CHC, foram avaliados dados como idade do doente, número de nódulos e tamanho tumoral à apresentação e quais os tratamentos efectuados.

Marcador tumoral e Tempo de duplicação

Foram calculados os tempos de duplicação tumoral com base na AFP sérica, usando a seguinte função exponencial e logarítmica, como reportado anteriormente.^(16,17)

$$DT = t \log 2 / ((\log (\text{valor marcador 2}) - \log (\text{valor marcador 1})))$$

DT igual a *doubling time* (duplicação tumoral), t é o intervalo entre a medição 1 e medição 2 da AFP.

A partir dos TD da AFP de cada doente foram construídos gráficos representativos da evolução tumoral ao longo do tempo de modo a obtermos gráficos cujo traçado é diretamente proporcional à velocidade de crescimento do tumor, para uma interpretação visual mais acessível e direta, representou-se o inverso dos TD ($1/TD$) já que o tempo de duplicação tumoral se correlaciona inversamente com a velocidade de crescimento tumoral. De realçar que no gráfico os períodos de cálculo dos tempos de duplicação não apresentam números de dias iguais, por isso a representação ao longo do eixo das abcissas é meramente de continuidade temporal ideativa, não correspondendo a períodos iguais de tempo cada intervalo de medição.

Nos gráficos foram também incluídas as medições da AFP usadas para o cálculo dos TD, para evidenciar melhor os períodos em que houve regressão tumoral. Estes correspondem a um traçado descendente no gráfico da medição da AFP. Pelo contrário, no traçado do gráfico dos TD um período de regressão tumoral aparece como negativo, podendo não apresentar um sentido descendente.

Os doentes foram divididos em grupos consoante as terapias efetuadas: terapia isolada com sorafenib, terapia com quimioembolização, terapias múltiplas ou doentes não submetidos a terapia durante o período de cálculo dos TD.

Depois analisaram-se os gráficos na tentativa de encontrar relações com as terapias efetuadas e os padrões de crescimento tumoral.

3. RESULTADOS

3.1. Elevação da AFP

De um total de 33 doentes com pelo menos 2 medições da AFP em que no mínimo um dos valores se encontrasse alterado, foram recolhidos dados relativos à etiologia da elevação do referido marcador tumoral. Constatou-se que em 20 doentes esta alteração se encontrava associada a CHC, em 7 doentes a tumor de células germinativas do testículo, 3 doentes a hepatite C, 1 doente a Hepatite B. Em e 2 casos a elevação do referido marcador tumoral se devia a outras causas, uma das quais um tumor germinativo do ovário metastizado para o fígado, sigmóide, íleon e epíplon (estadio IV) e a outra um adenocarcinoma gástrico glandular pouco diferenciado com metástases hepáticas.

3.2. Características dos doentes com CHC

Dentro dos 20 doentes cujo diagnóstico era CHC (15 homens e 5 mulheres), 2 dos 20 apresentavam idade inferior a 50 anos e 14 doentes encontravam-se entre os 50 a 70 anos de idade. 4 dos 20 doentes apresentavam idade igual ou superior a 70 anos de idade.

Foi também possível possível recolher dados referentes ao contexto de aparecimento tumoral destes 20 doentes. Assim, em 10 doentes o desenvolvimento tumoral estava associado ao consumo crónico e contínuo do álcool, em 4 dos doentes estava associado ao VHC, em 3 ao VHB e nos outros 3 doentes, 1 dos CHC foi causado por provável infeção por *Schistosoma mansoni*, e os outros 2 não apresentavam hepatopatia crónica prévia.

Relativamente às caraterísticas clínicas dos CHC, 9 doentes apresentavam tumores unifocais, e os restantes 11 tinham tumores multifocais. Os tumores tinham 3 cm ou menos

em 5 dos 9 doentes com tumores unifocais, assim como em 21 de 34 tumores dos 11 doentes com tumores multifocais.

Características clínicas dos doentes com CHC

N. Paciente	Idade ao diagnóstico	Sexo	Etiologia	N. nódulos	Tamanho maior nódulo	Valor inicial AFP	Valor final AFP
1	67	M	A	2	25	63	290
2	59	M	A	1	26	85	2071
3	52	M	A	3	75	5299	66962
4	58	M	A	4	50	36	721
5	61	M	A	2	26	290	593
6	60	M	A	1	15	16869	28274
7	58	M	A	1	6	17	21813
8	65	M	A	1	54	85	2118
9	60	M	A	1	10	268	961
10	61	M	A	2	65	221	4675
11	73	M	VHC	1	59	472	249
12	62	F	VHC	3	40	13573	11887
13	52	F	VHC	6	22	273	1051
14	76	F	VHC	1	116	240	2879
15	75	M	VHB	3	31	341	42
16	66	M	VHB	1	28	380	26481
17	23	F	VHB	2	43	258	3994
18	71	M	Outra	1	75	1446	278
19	30	M	Outra	3	64	1313	2502
20	56	F	Outra	5	60	169	9763

A-alcoólica; VHC – vírus hepatite C; VHB – vírus hepatite B
 Tabela 1. Características dos doentes com CHC

Na tabela apresentada estão descritos características os dados clínicos dos doentes com CHC, como idade ao diagnóstico, número de nódulos, tamanho do maior nódulo, e os valores da AFP inicial e final.

3.3. Tempos de Duplicação da AFP

A partir dos valores da AFP presentes na tabela 2 foram calculados os tempos de duplicação da AFP para cada doente.

Doente	AFP1	AFP2	AFP3	AFP4	AFP5	AFP6	AFP7
1	63	156	290				
2	85	73	110	2071			
3	5299	4390	7725	14930	21944	66962	
4	36	64	77	351	476	721	
5	290	653	974	1006	839	593	
6	16869	20543	28274				
7	17	376	2589	21813			
8	85	150	305	639	2118		
9	268	644	852	961			
10	221	3255	4657				
11	472	525	249				
12	13573	10845	11159	13743	11803	11338	11877
13	273	304	479	1105	1051		
14	240	307	401	764	2879		
15	341	70	117	224	99	286	42
16	380	9129	10850	11922	17516	26481	
17	258	245	557	123	3994		
18	1446	1713	2019	5003	2895	278	
19	1313	1554	2163	2502			
20	169	334	2089	9763			

Tabela 2. Distribuição dos valores das medições da AFP para cada doente

Os valores dos TD da AFP calculados a partir da fórmula desenvolvida por Schwartz estão na tabela seguinte

Doente	TDT1	TDT2	TDT3	TDT4	TDT5	TDT6
1	46,63	76,01				
2	-387,09	111,56	83,35			
3	-670,29	20,85	87,30	138,57	169,60	
4	21,68	78,71	40,21	50,05	61,76	
5	125,52	145,61	750,41	-244,36	-21,97	
6	7,03	28,21				
7	84,83	34,13	61,79			
8	53,69	54,69	76,84	49,74		
9	115,42	230,29	63,33			
10	53,85	11,61				
11	195,38	-17,65				
12	-216,22	1529,80	93,17	-177,62	-500,06	295,75
13	341,53	192,07	92,03	-982,14		
14	73,19	181,63	147,30	241,36		
15	-27,14	62,07	56,56	-30,56	54,88	-19,87
16	83,28	1340,34	176,54	64,85	120,74	
17	-496,00	156,12	-67,45	15,93		
18	114,53	244,58	53,46	-44,34	-11,83	
19	4,33	6,83	7,03			
20	148,54	52,17	44,95			

Tabela 3. Distribuição dos valores de TD para cada doente

3.4. Padrões de crescimento tumorais

Foram elaborados gráficos (anexo 1) com a evolução dos tempos de duplicação tumoral ao longo do tempo de cada doente.

Ao longo da descrição do comportamento de crescimento dos diferentes tumores quando se referir período (x), equivale ao intervalo de tempo de cálculo do TD correspondente.

Foram encontrados 4 padrões distintos de crescimento, o padrão A em que os tumores apresentaram crescimento com velocidade crescentes, em que estão incluídos 2 doentes (números 10 e 20), o padrão B em que os tumores apresentaram crescimento com velocidades decrescentes, constituído por 3 doentes (números 1, 6 e 19); o padrão C caracterizado por crescimento com velocidades crescentes intercaladas com decrescentes em

que estão incluídos 6 doentes (números 4, 7, 8, 9, 14 e 16) e o padrão D no qual que se verificou períodos de crescimento intercalado com regressão tumoral com 9 doentes (números 2, 3, 5, 11, 12, 13, 15, 17 e 18). As relações destes padrões de crescimento com as terapias efetuadas serão descritas posteriormente, dividindo os doentes por grupos terapêuticos.

3.4.1 Padrões de crescimento em doentes não submetidos a terapia durante o período de cálculo dos TD

Em 5 doentes (2, 5, 6, 7 e 10) não foi aplicada qualquer modalidade terapêutica durante os períodos entre as medições da AFP.

Relativamente ao doente 2, a primeira medição da AFP foi a 22/12/2008, a segunda a 17/3/2009, a terceira a 22/5/2009 e a quarta a 10/5/2010. Durante o período 1 (22/12/2008 até 17/3/2009) verificou-se regressão tumoral e depois ao longo dos outros períodos até à última medição da AFP em 10/5/2010 apresentou um padrão de crescimento com aumento sequencial da velocidade ao longo do tempo.

Quanto ao doente 5, a primeira medição foi a 16/5/2007, a segunda a 10/10/2007, a terceira a 2/1/2008, a quarta a 6/2/2008, a quinta a 10/4/2008 e a sexta a 21/4/2008. Este doente apresenta um padrão de crescimento com diminuição da velocidade de crescimento tumoral até ao período 3 inclusive (16/5/2007 até 6/2/2008), altura em que inicia a regressão tumoral, até à última medição da AFP em 21/4/2008. Este doente foi submetido a ablação por radiofrequência em Agosto e Setembro de 2005 e a injeção percutânea com álcool a Julho de 2005 (cerca de 2 anos antes dos períodos de cálculo dos TD).

O doente 6 apresentou um crescimento com velocidade sequencialmente decrescente ao longo do tempo, não tendo sido submetido a qualquer procedimento terapêutico. A primeira medição da AFP neste doente foi a 5/2/2008, a segunda a 7/2/2008 e a terceira a 20/2/2008.

Relativamente ao doente 7 primeira medição efetuou-se a 5/1/2005, a segunda a 19/1/2006, a terceira a 24/4/2006 e a quinta a 31/10/2006. Este doente apresenta desde o início um padrão com aumento da velocidade de crescimento até ao fim do período 2 (24/4/2006) e depois até à data da última medição da AFP (31/10/2006) exhibe um crescimento com velocidade crescente. De salientar que foi submetido a quimioembolização intraarterial em Agosto, Outubro de 2003 e Novembro de 2004 (antes das medições da AFP)

Quanto ao doente 10 realizou a primeira medição da AFP a 23/1/2009, a segunda a 20/8/2009 e a terceira 6 dias após a segunda. Este doente apresentou um crescimento com velocidade continuamente crescentes.

3.4.2. Padrões de crescimento em doentes submetidos a quimioembolização

Os doentes 3, 9, 15, 16, 17 e 19 foram submetidos somente a quimioembolização como medida terapêutica durante os períodos de cálculo dos tempos de duplicação.

O doente 3 apresenta regressão tumoral no período 1 que se estende de 9/8/2004 até 7/2/2005, o que coincide com 2 sessões de quimioembolização realizadas durante este intervalo de tempo (Agosto e Outubro de 2004). A partir do período 1 inicia crescimento apresentando um padrão de velocidade crescente. É submetido a nova sessão de quimioembolização durante o período 3 (24/2/2005 até 18/5/2005) e mantém o padrão de crescimento citado anteriormente até à data da última medição da AFP em 3/5/2006. O primeiro TD pós realização de quimioembolização foi de 20,85. Após a terceira sessão de quimioembolização também foi possível calcular o TD que foi de 138,57 dias.

O doente 9 foi submetido a injeção percutânea com álcool a Março e Junho de 2001. A primeira medição da AFP do doente 9 foi a 22/12/2004, a segunda a 17/5/2005. A terceira medição da AFP foi a 18/8/2005 e a quarta a 29/8/2005. Este doente apresenta diminuição da velocidade de crescimento até ao período 2 (22/12/2004 até 18/8/2005), inclusive, período que coincide com realização de quimioembolização, em Junho de 2005. Como este doente apresenta no mínimo 2 determinações da AFP antes e depois da realização da quimioembolização foi possível determinar os TD pré e pós quimioembolização, sendo estes de 115,42 e 63,33, respetivamente. A partir do período 2 apresenta aumento da velocidade de crescimento até à última medição da AFP.

O doente 15 apresenta um padrão muito inconstante de crescimento e regressão. Durante o período 1 que se estende de 1/6/2004 até 2/8/2004 há regressão tumoral, o que coincide com a realização da primeira sessão de quimioembolização (Junho de 2004). A partir desse período há início do crescimento tumoral, com aumento da velocidade ao longo do tempo até 9/11/2004, data de término do período 3. Neste doente foi possível calcular o primeiro TD pós quimioembolização, que é de 62,07 dias. No período 4 verifica-se regressão tumoral novamente, período este em que se realiza a segunda sessão de quimioembolização (Novembro de 2004). No período 5, com início a 15/12/2004 o tumor volta a crescer. O TD após a segunda sessão de quimioembolização foi de 54,88 dias. A partir de 9/3/2005, início do período 6 verifica-se novamente regressão tumoral até à data da última medição da AFP (3/5/2005). Durante este último intervalo de tempo é realizada a última sessão de quimioembolização (Abril de 2005). Este doente tinha sido submetido a ablação por radiofrequência 5 meses antes da realização da primeira sessão de quimioembolização.

Relativamente ao doente 16, este é submetido a ablação por radiofrequência a Fevereiro de 2004, mês de início do período 1. Este período estende-se por um ano, até Fevereiro de 2005. Entretanto, em Novembro de 2004 também é submetido a tratamento com

quimioembolização, por isso este doente foi incluído neste grupo. Verificou-se diminuição da velocidade de crescimento tumoral até o fim do período 2 (27/1/2006). Até ao início do período 5 em 28/3/2006 houve um aumento da velocidade de crescimento e a partir daí até à data da última medição (8/6/2006) novamente diminuição da velocidade de crescimento. O primeiro TD pós quimioembolização foi de 1340,34 dias.

Relativamente ao doente 17 regrediu de tamanho durante o período 1 (26-3-2008 até 2/5/2008). A partir daí inicia crescimento até ao período 3, com início a 3/11/2008, período no qual se verifica novamente regressão tumoral e que coincide com a realização da primeira sessão e segunda sessões de quimioembolização (Novembro de 2004 e Janeiro de 2005). Durante o período 4 (30-3-2009 até 18/6/2009) em o tumor inicia novamente o crescimento, o doente é submetido a transplante hepático (Março de 2009). O TD pré primeira sessão de quimioembolização foi de 156, 12 dias e o TD pós as duas sessões de quimioembolização foi de 15,93 dias.

Relativamente ao doente 19 a primeira medição da AFP foi a 28/10/2009, a segunda a 15/1/2010 e a terceira a 6/5/2010 e a quarta medição foi efetuada em 31/8/2010. O tumor apresentou um padrão de crescimento com velocidade sequencialmente decrescente durante todo o tempo de análise, tendo sido submetido a duas sessões de quimioembolização (Junho e Setembro de 2010) durante o último período de cálculo dos TD, período 3 (6/5/2010 até 31/8/2010). Foi possível calcular o TD antes da realização da primeira sessão de quimioembolização que foi de 6,83 dias.

3.4.3. Padrões de crescimento em doentes submetidos a terapia com sorafenib

Os doentes 4, 8, 12, 13, 14, 18 e 20 realizaram terapia somente com sorafenib.

O doente 4 apresenta um padrão de crescimento inconstante. Até ao período 2 inclusive (15/2/2010 até 26/3/2010) apresentou um padrão com velocidade decrescente. Durante o período 3 (26/3/2010 até 22/6/2010), durante o qual se inicia a terapia com Sorafenib (Maio de 2010) há um aumento da velocidade. Contudo, a partir do período 3 há diminuição da velocidade de crescimento que se mantém até à data da última medição da AFP a 20/8/2010. O TD pré terapia com sorafenib foi de 78,71 dias e o primeiro TD calculado pós início da terapia foi de 50,05 dias.

Relativamente ao doente 8 apresentou um padrão de crescimento com velocidade sequencialmente decrescente até ao fim do período 3 (22/11/2010), período este cuja data de início (1/9/2010) coincide com o início da terapia com sorafenib. De referir que entre o primeiro (24/5/2010 até 7/7/2010) e o segundo períodos (7/7/2010 até 1/9/2010) a diferença de velocidades de crescimento foi praticamente nula. A partir do período 3 há aumento da velocidade de crescimento até à data da última medição da AFP em 16/2/2011. O último TD calculado pré início de terapia foi de 54,69 dias e o primeiro TD pós início da terapia foi de 49,74 dias. Durante o período de cálculo dos TD houve manutenção da terapia com sorafenib. O doente 12 apresentou um padrão de regressão tumoral durante o período 1 (12/2/2010 até 23/4/2010), tendo iniciado terapia com sorafenib no meio desse intervalo de tempo (Março de 2010). A partir desse período verifica-se um padrão de crescimento com velocidade sequencialmente crescente até ao período 3 inclusive. A partir do período 4, com início a 23/7/2010 há regressão tumoral novamente e a partir do período 6, com início a 29/9/2010, inicia novamente o crescimento até à data da última medição da AFP em 26/10/2010. O primeiro TD calculado após início da terapia foi de 1529,80 dias. A terapia com sorafenib é mantida durante os períodos de cálculo dos TD, ao óbito do doente em 10-1-2011.

Relativamente ao doente 13, também inicia terapia com sorafenib em Março de 2010, aproximadamente a meio do período 1 (12/2/2010 até 6/4/2010). Até ao período 3,

inclusive, apresentou um padrão de crescimento com velocidade crescente e exibe regressão tumoral no período 4, cuja data de início coincide com a data de término da terapia com sorafenib.(Novembro de 2010). A última medição da AFP foi em 8/2/2011. O primeiro TD pós início de terapia foi de 192,07 dias.

O doente 14 apresenta um padrão de crescimento com velocidade decrescente desde a primeira medição da AFP (31/10/2007) até ao período 2, inclusive. Depois, até ao fim do período 3 (20/6/2008) a velocidade de crescimento aumenta. De referir que do período 3 para o 4 houve uma diminuição da velocidade de crescimento. O período 4 estendeu-se desde 20/6/2008 até 25/9/2009 e foi o período em que o doente realizou terapia com sorafenib (desde Setembro a Novembro de 2008). O último TD calculado pré início da terapia com sorafenib foi de 147,30 dias.

O doente 18 apresenta nos períodos iniciais (21/12/2009 até 17/3/2010) um padrão de velocidade decrescente que muda para velocidade crescente até ao início do período 4 (26/5/2010) em que se inicia regressão tumoral, padrão que se mantém até ao fim do período 5 (9/8/2010). Este doente iniciou terapia com Sorafenib a Março de 2010, que coincide com o período 3, período anterior ao início da regressão tumoral. O último TD pré início de terapia com sorafenib foi 244,58. O primeiro TD pós início de terapia foi de -44,4 dias. Termina a terapia em Dezembro de 2010, data já não contabilizada nos cálculos dos TD deste doente.

Relativamente ao doente 20 que apresentou desde a primeira medição da AFP a 13/11/2009 um padrão de velocidade de continuamente crescente, ao longo de todo o seu crescimento. Iniciou terapia com Sorafenib, em Setembro de 2010, um mês após o início do período 3, período que se estendeu de 24/8/2010 até 2/12/2010. O último TD calculado pré início de terapia foi de 52,17 dias. O primeiro TD calculado após início de terapia foi de 44,95 dias. Este doente ainda mantém atualmente a terapia com sorafenib.

3.4.4. Padrões de crescimento em doentes submetidos a terapia múltipla

Verificou-se que 2 doentes foram sujeitos a várias modalidades terapêuticas (1 e 11).

Relativamente ao doente 1, a primeira medição da AFP foi 2/9/2005 e a segunda a 2/11/2005. A terceira medição foi a 9/1/2006. Este doente apresentou um padrão de crescimento com velocidade continuamente decrescente ao longo do tempo. Foi submetido à terceira sessão de ablação por radiofrequência em Novembro de 2005, que coincide com o início do período 2 (2/11/2005) e que foi precedida por 2 sessões da mesma modalidade terapêutica alguns meses antes (Abril e Julho de 2005) já não contabilizadas no período de cálculo dos TD. Foi também submetido a outras terapêuticas fora do período de cálculo dos TD, nomeadamente injeção percutânea com álcool em Fevereiro, Março e Maio de 2004. Foi submetido a quimioembolização em Março de 2006 e iniciou terapia com Sorafenib a Abril de 2008.

Quanto ao doente 11, este foi submetido a quimioembolização e iniciou terapia com Sorafenib a Outubro de 2010, mês do qual data a primeira medição da AFP (18/10/2010). A segunda medição foi a 17/11/2010 e a terceira a 6/12/2010. Durante o período inicial em que inicia a terapia cresce. Depois, no período seguinte até à última data de medição da AFP verifica-se regressão tumoral.

4. DISCUSSÃO

4.1. *Elevação da AFP*

A AFP é um marcador tumoral amplamente usado como marcador tumoral nos CHC.¹² É também útil para monitorizar regimes de tratamento nestes tumores.²⁰ e a sua recorrência.¹² Também se traduz como um preditor de mortalidade. Segundo Li, *et al*²¹ e Masuda, *et al*²² os doentes cujos CHC apresentam AFP elevadas mostram uma taxa de mortalidade mais elevada.

Contudo, não só nos CHC existe elevação deste marcador tumoral. Estudos relatam que AFP é um indicador do risco de CHC em doentes cirróticos e infecções por HBV/HCV.²⁰ No presente estudo, a maioria das elevações da AFP deveu-se a CHC (20/33), logo em seguida tumores de células germinativas do testículo (7/33). As restantes causas foram casos de Hepatite C (3/33) e Hepatite B (1/33). De facto, em pacientes com hepatite crónica C avançada, os valores de AFP estão frequentemente elevados, mesmo na ausência de CHC.²³ Hu K. *et al*,²⁴ relatou num estudo uma elevação da AFP sérica em 23% dos doentes com hepatite crónica C. Na nossa série, um dos casos corresponde a um adenocarcinoma gástrico glandular pouco diferenciado com metástases hepáticas. Segundo a literatura, os cancros gástricos produtores de AFP são um pequeno subgrupo que apresentam grande taxa de metastização hepática. Apresentam um comportamento agressivo e as suas características clinicopatológicas são bastante diferentes dos cancros gástricos não produtores de AFP.²⁵ A última causa de elevação da AFP foi tumor germinativo do ovário metastizado.

4.2. *Tempos de duplicação e padrões de crescimento tumoral*

Os marcadores tumorais geralmente refletem o volume total de células cancerígenas, independentemente do número ou extensão dos tumores. Contudo, um elevado nível de marcador tumoral, nem sempre significa um rápido crescimento do CHC. Em contraste, o

tempo de duplicação do marcador reflete a taxa de crescimento das células tumorais ou prognóstico.¹⁷

Poucos estudos no passado analisaram o comportamento dos CHC com base nos tempos de duplicação tumoral (TDT). Esses estudos descreveram a história natural dos referidos tumores e a relação dos respetivos tempos de duplicação com características tumorais como tamanho, tipo histológico, padrão ecográfico.¹⁷

Os estudos de follow-up de doentes em CHC sujeitos a terapias sistémicas geralmente baseiam-se em métodos imagiológicos. Contudo, a sua utilidade como medida de análise da progressão da doença pode estar comprometida por várias razões. Em doentes cirróticos, a caracterização de lesões hepáticas pode ser um desafio, devido à fibrose subjacente e presença de nódulos regenerativos. algumas lesões de CHC podem apresentar padrão infiltrativo de crescimento, o que também pode comprometer a precisão radiológica.¹⁴ Assim, métodos alternativos de análise de respostas a terapêuticas são de grande utilidade. Segundo estudos efetuados, a AFP, demonstrou eficácia na monitorização de regimes de tratamento nos CHC²⁰ e o tempo de duplicação tumoral pode ser útil em predizer respostas terapêuticas.¹⁵

Chan, *et al*²⁶ reportou que diminuição de 20% da AFP sérica estava fortemente associado a um benefício da sobrevida e resposta radiológica, em doentes a receber quimioterapia sistémica. Matsumoto,*et al*.²⁷ demonstrou previamente que num grupo de 29 doentes sujeitos a quimioterapia, diminuições da AFP de 50% estavam correlacionadas com uma boa resposta à terapia.

As estratégias de tratamento em doentes com CHC, que geralmente são baseadas no diâmetro tumoral, também podem ser consideradas relativamente a um conhecimento do comportamento do tumor obtida pela avaliação do tempo de duplicação tumoral. Segundo Cuchetti, *et al*²⁸ para reduzir o risco de progressão tumoral, enquanto os doentes aguardam transplantação, os doentes com tumores com maiores taxas de crescimento devem ser

considerados para ablação por radiofrequência ou injeção percutânea alcoólica quando possível, ou para quimioembolização transarterial.

No presente estudo, partindo dos pressupostos citados anteriormente calcularam-se os diferentes TD da AFP de modo a avaliar o crescimento tumoral. Foram encontrados 4 padrões distintos de crescimento, verificando-se alguma variabilidade no que concerne ao padrão de crescimento de cada tumor individualmente e entre doentes. Isto leva a que previsões das taxas de crescimento subsequentes se tornem incertas. Esta descrição dos padrões de crescimento tumoral, apresenta maior interesse na relação com as terapias efetuadas.

Sendo assim, adicionalmente, selecionaram-se os doentes somente submetidos a um tipo de terapia e os não submetidos a qualquer terapia durante o tempo de análise e avaliou-se a influência destas nos padrões de crescimento tumoral usando para isso os TD.

4.3. Doentes não submetidos a terapia durante o período de cálculo dos TD

Foram efetuados vários estudos, que analisaram o padrão de crescimento de carcinomas hepatocelulares não submetidos a terapia e que demonstraram que a os tempos de duplicação tumoral dos CHC variam consideravelmente entre os casos, o que sugere diferentes comportamentos biológicos dos tumores.^(17,29)

Relativamente ao presente estudo, quanto aos padrões dos doentes não submetidos a qualquer terapia durante o período de cálculo dos TD (2, 5, 6, 7 e 10), de referir no doente 2 houve regressão tumoral na fase inicial. Em um dos doentes (6) há um padrão de diminuição da velocidade ao longo do tempo, o que também se verifica no estudo de Luigi B, *et al*²⁹ em 33,4% dos casos. Em outro doente (10) há pelo contrário um aumento da velocidade. Neste doente o último intervalo de tempo para cálculo do TD foi somente de 6 dias, e no anteriormente referido (6) entre a primeira e última medição da AFP contabilizaram-se 15

dias. Estes diminutos intervalos de tempo, podem influenciar o cálculo dos TD. Noutro doente (5), há inicialmente diminuição da velocidade e depois regressão tumoral. Em outro doente (7) verificou-se um padrão inicial de aumento da velocidade e depois de diminuição da velocidade. O que talvez possa explicar isto é o fato dos valores da AFP terem subido abruptamente. Apesar de este doente ter sido incluído neste grupo, de referir que havia sido submetido a quimioembolização cerca de um ano antes, o que também poderá influenciar este padrão de crescimento. Como se pode constatar, os padrões são distintos entre os diferentes tumores, apesar de não terem sido submetidos a terapia alguma durante o período de cálculo dos TD.

Num estudo de Sheu, *et al*¹⁷ em que também analisou o crescimento de CHC, vários padrões de crescimento foram descritos. A taxa de crescimento manteve-se exponencial em nove dos tumores, decresceu em 7 e mostrou um atraso inicial de crescimento em um doente.¹⁷ Noutro estudo, de Luigi B., *et al*²⁹ 3 padrões de crescimento foram reconhecidos no estudo de CHC: a) tumores com padrão de crescimento inicial muito lento, com TD>200 dias em 10 casos (37%), b) tumores com taxa de crescimento decrescente o longo do tempo em 9 casos (33,4%) e c) tumores com taxa de crescimento quase constante ao longo do tempo em 8 casos(29,6%). Neste estudo, verificou uma grande variabilidade nos padrões de crescimento entre e dentro dos doentes.

De salientar que não se pode omitir o fato de os padrões do nosso estudo estarem relacionados com características intrínsecas do tumor, como o seu tamanho. Segundo Sheu, *et al*,¹⁷ os tumores pequenos têm tendência a crescer mais rapidamente, mas segundo Luigi, *et al*²⁹, os tumores com menor tamanho ao diagnóstico, crescem mais lentamente. Outros parâmetros significativamente associados aos TD são o tipo histológico, o consumo de álcool, a idade, o nível de albumina sérica.

4.4. Doentes submetidos a quimioembolização

A quimioembolização intraarterial baseia-se no pressuposto que os CHC são tumores altamente vascularizados com ramos arteriais. O objetivo deste tratamento é que uma elevada dose de agente quimioterápico atue a um nível intratumoral por um longo período de tempo, causando necrose tumoral e preservando simultaneamente o parênquima hepático e restantes tecidos, contrariamente ao que acontece na quimioterapia tradicional. A quimioembolização é usada em CHC irressecáveis ou que não podem ser submetidos a ablação percutânea, e apresenta comprovado benefício da sobrevida em doentes com função hepática preservada.^(30,31)

Num estudo de Takayasu, *et al*,³² em que doentes com CHC foram submetidos a quimioembolização intraarterial as taxas de sobrevida foram de 82% e 47% aos 12 e 36 meses respetivamente.

No grupo dos doentes submetidos a quimioembolização da nossa série, curiosamente, nos 3 doentes (3,15 e 17) que em algum período os seus tumores sofreram regressão tumoral, este padrão coincidiu com a aplicação da referida terapia no mesmo período. Com exceção, a primeira regressão do tumor do doente 17 não coincide com qualquer atitude terapêutica. Ainda mais interessante é o fato do doente 15 apresentar um padrão oscilante entre crescimento e regressão e nos 3 períodos em que sofreu regressão, cada um coincidiu com uma das 3 sessões de quimioembolização que o doente foi sujeito. Nos outros 3 doentes em que não houve regressão tumoral, os períodos de diminuição de velocidade de crescimento coincidiram com sessões de quimioembolização. Isto leva a que encontremos uma forte associação entre regressão tumoral ou diminuição da velocidade de crescimento e esta terapia. De fato, num estudo de Sherman, *et al*,³³ 55% e 70% dos doentes apresentaram diminuições da AFP > 50% após quimioembolização e radioembolização, respetivamente, verificando-se que o uso dos valores AFP após a terapia locorregional é um bom método auxiliar de

avaliação da resposta do tumor e da sobrevivência, bem como uma ferramenta de rastreio precoce objectivo para a progressão para uso de métodos imagiológicos

Uma exceção é o doente 3, que após a regressão tumoral inicia crescimento com velocidade crescente e nesse período é submetido a nova sessão de quimioembolização. Neste caso a terapia não foi eficaz.

Não foram encontrados estudos que relacionassem os padrões de crescimento tumoral determinados através dos TD, imediatamente após realização desta terapia.

Segundo um estudo realizado, por Woo, *et al*¹⁵ em que determinaram o tempo de duplicação tumoral após uma resposta inicial favorável à realização de quimioembolização intraarterial com o objetivo de determinar um apropriado tempo de follow up, a mediana do TDT dos CHC recorrentes após a terapia foi de 47 dias (20-104 dias), o que indicou que o follow-up apropriado deve ser efetuado num período inferior a 3 meses após realização desta terapia.¹⁵

4.5. Doentes submetidos a terapia com sorafenib

O CHC é uma doença geralmente diagnosticada em fases avançadas ou com progressão após terapia locoregionais e apresenta um prognóstico sombrio, devido tanto às doenças hepáticas subjacentes, como pela falta de opções terapêuticas efetivas.^(11,34)

O Sorafenib é um inibidor multiquinase que inibe a proliferação e angiogénese tumorais e aumenta a taxa de apoptose. Representa a única terapia sistémica primária que demonstrou um aumento da taxa de sobrevida em doentes com CHC avançado.³¹ Um estudo de fase III, SHARP, conduzido por Llovet, *et al*³⁵, avaliou a eficácia e segurança do uso de Sorafenib vs Placebo em doentes com CHC, tendo sido demonstrado que o seu uso foi bem tolerado, revelando o primeiro agente a demonstrar melhoria na sobrevida global significativamente estatística em doentes com CHC avançado. A mediana da sobrevida global

foi de 10,7 vs 7,9 meses (Sorafenib vs Placebo). A mediana do tempo para progressão (TTP) também foi maior (5,5 vs 2,8 meses) com uso de sorafenib vs placebo. A desvantagem deste estudo foi o fato de se ter aplicado a doentes Child-Pugh A.

O uso de terapia com sorafenib está associado a altos custos e efeitos secundários significativos. Por isso é importante a monitorização da eficácia desta dado que a medição da AFP é rápida, simples e sem grandes custos³⁶ pode ser adotada como estratégia de controlo. Relativamente aos grupo dos doentes submetidos a sorafenib da nossa série, também se encontraram relações entre os períodos de regressão ou diminuição da velocidade e o início da terapia. Em um doente (12), há regressão tumoral no período em que inicia toma de sorafenib, apesar de posteriormente apresentar um padrão oscilante entre crescimento e regressão ao longo do tempo. Em um doente (18), ocorre regressão tumoral após ter iniciado a terapia no período anterior, e noutro doente (13) o padrão de regressão é visível após ter terminado a terapia com sorafenib.

Em 3 doentes (4, 8 e 14), em que durante a sua evolução há períodos de diminuição da velocidade de crescimento, intercalados com aumento da velocidade, é visível uma relação dos períodos de diminuição da velocidade com a toma de sorafenib. Um inicia a terapia um mês antes de iniciar a diminuição de velocidade e nos outros coincidem ambos.

Somente um doente (20) apresenta aumento da velocidade ao longo do tempo. Contudo, o início da terapia ocorre quase no fim do período de tempo de cálculo dos TD. Ou o tempo não foi suficiente para que a terapia desencadeasse efeito, ou a própria terapia neste caso não foi eficaz.

Segundo o estudo de Yau, *et al*,³⁶ cujo objectivo era investigar o valor das alterações iniciais da AFP em doentes com CHC avançado em regime de tratamento com sorafenib como preditor dos resultados da terapêutica verificou-se que uma queda dos níveis da AFP >20% após 6 semanas de terapia instituída estava associado a uma melhor sobrevida, sendo

uma boa preditora precoce do benefício clínico do fármaco. Isto é importante pois os doentes, que após a terapia não apresentam quedas significativas da AFP devem ser referenciados para realização de avaliação radiológica precoce ou adotar-se outra terapia sistémica.

4.6. Doentes submetidos a terapias múltiplas

Relativamente aos doentes submetidos a terapias múltiplas (1 e 11), o doente 11 foi submetido a terapia com quimioembolização e iniciou toma de sorafenib no período anterior a iniciar regressão tumoral, padrão que manteve até ao fim do tempo de análise. Segundo um estudo de fase I de Dufour, *et al*³⁷, foi evidenciado que a combinação de terapia com sorafenib e quimioembolização intraarterial em doentes com CHC foi bem tolerada e apresentou grande eficácia relativamente à monoterapia com quimioembolização ou sorafenib. Quanto ao doente 1 este apresentou velocidade continuamente decrescente ao longo do tempo que pode ser explicada pelas terapias realizadas anteriormente, injeção percutânea com álcool e ablação com radiofrequência. De referir que uma das 3 sessões de ablação com radiofrequência foi realizada durante o período de análise. A ablação tumoral por radiofrequência é de fato, uma alternativa válida quando a terapia cirúrgica no tratamento dos CHC não é exequível. Segundo um estudo de Salmi, *et al*,³⁸ as taxas de sobrevida foram de 92, 72 e 64% aos 1, 3 e 5 anos, respetivamente após tratamento por radiofrequência. Na nossa série, contudo, o tumor apesar de diminuir a velocidade, continuou a crescer, o que motivou a que posteriormente, já num período pós análise o doente fosse submetido a quimioembolização e iniciasse terapia com sorafenib.

4.7. Limitações do estudo

De salientar que possíveis fontes de erro neste estudo são o fato da amostra ser pequena, e haver grandes variações nos intervalos de tempo usados para cálculo dos TD da AFP. Curtos intervalos de tempo, no cálculo do TD podem limitar o seu valor estimativo.²⁷

Outra limitação do estudo foi o fato de não se ter avaliado as doenças de base dos doentes e que podem influenciar as respostas às terapêuticas. Como já referido, alterações da AFP não são só observadas em CHC, mas também em doenças crônicas hepáticas, como cirrose ou hepatites virais. Muitos doentes do estudo apresentavam estas condições hepáticas subjacentes, o que pode ter impacto no efeito monitorizador da AFP para o CHC.

Outro fator limitante a apontar é a heterogeneidade dos regimes de tratamento, o que complica a análise dos padrões de crescimento tumoral.

Em alguns doentes, obtivemos limitado número de medições da AFP, o que pode levar a erros na comparação com os padrões de crescimento tumoral dos outros doentes, com maior número de medições.

5. CONCLUSÃO

Com a realização deste estudo, relativamente a doentes seguidos nos CHUC entre 2004 e 2010 com medições sucessivas da AFP em que pelo menos uma delas se encontrava elevada conclui-se que a AFP não se encontra somente elevada nos CHC, mas também em outras patologias como tumores de células germinativas, hepatites B e C além de outras. Nos doentes com o diagnóstico correspondente a CHC, este tumor atinge predominantemente o sexo masculino e a principal etiologia do CHC foi cirrose alcóolica.

Através do cálculo do TD da AFP obtida pelas sucessivas medições, foi possível estimar as variações do crescimento dos diferentes tumores, dado que segundo estudos realizados como já mencionei anteriormente, o tempo de duplicação da AFP está intimamente relacionado com o tempo de duplicação tumoral e este com a taxa de crescimento do tumor. Nos padrões de crescimento individuais de cada tumor, houve variabilidade, mas foram identificados 4 padrões distintos, um de velocidade crescente, outro decrescente sequencialmente ao longo do tempo, outro de regressão tumoral intercalado com crescimento e o último de velocidade crescente intercalada com decrescente.

Nos doentes não submetidos a terapia os padrões de crescimento foram todos distintos, alternando entre aumento ou diminuição da velocidade e regressão tumoral, o que pode ser explicado pelo diferente comportamento biológico do tumor não submetidos a terapia e pelas características próprias dos doentes.

Nos submetidos a quimioembolização, os períodos de regressão tumoral que se verificaram em 3 casos, coincidiram com a aplicação da terapia, bem como com os de diminuição da velocidade nos restantes o que nos leva a concluir que esta terapia tem eficácia no controle tumoral. Apesar disso, em alguns destes casos houve períodos de aumento da velocidade de crescimento, o que nos leva a confirmar que não é uma terapia curativa.

Avaliaram-se também os submetidos a terapia com sorafenib,concluindo-se que apesar de ser uma terapia usada em estadios mais avançados, em um doente doentes coincidiu com regressão tumoral, padrão que se manteve até ao fim do período de análise. Noutro, a regressão também coincidiu com a terapia, apesar de depois haver períodos intercalados de crescimento tumoral. Nos restantes doentes há diminuição e aumento da velocidade intercalados, verificando-se que os períodos de diminuição estão de certa forma associados ao inicio da toma de sorafenib. Somente um doente apresentou aumento contínuo da velocidade, mas neste caso a terapia pode não ter tido tempo para surtir efeito.

Nos doentes submetidos a terapias múltiplas, verificou-se também associação entre padrões de regressão e diminuição da velocidade e as ditas terapias.

6. AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Dr. Luís Tomé Especialista em Gastroenterologia no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) e Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), por toda a dedicação, disponibilidade, interesse e tempo dispendido para a realização desta tese.

- Aos meus pais, José e Maria do Céu, por serem sempre o meu porto de abrigo, pelo apoio incondicional, por todas as palavras de força e por me acompanharem não só na realização desta tese, mas em todos os momentos da minha vida.

- Aos meus irmãos Henrique e Maria, pelo grande apoio demonstrado, pela motivação e por toda a amizade.

- Ao Filipe Martins e Francisco Pereira por toda a ajuda prestada

- Às minhas amigas Inês de Melo, Ana Rita Costa, Ana Carvalheiras e Catarina Rebimbas, por todo o apoio e palavras de incentivo para a realização desta tese e pela sua grande amizade.

- À Dra. Bárbara Oliveiros pela simpatia, disponibilidade e ajuda prestada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Kew MC; Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma Review Article; Pathologie Biologie, Volume 58, Issue 4, August 2010, Pages 273-277
- 2 - Hashem B, et al; Hepatocellular Carcinoma; N Engl J Med 2011; 365:1118-1127, September 22, 2011
- 3 - Schute K., et al; Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors; Dig Dis. 2009;27(2):80-92. Epub 2009 Jun 22.
- 4 - Graziadei IW, Sandmueller H, et al; Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. Liver Transpl. 9(6), 557-563 (2003).
- 5 - Llovet, JM ., Ricci S, et al; Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma; N Engl J Med 2008; 359:378-390 July 24, 2008
- 6 - Keating GM, Santoro A.; Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. Drugs. 2009;69(2):223-40
- 7- Bader, D, et al; Alpha-fetoprotein in the early neonatal period – a large study and review of the literature, Clínica Chimica Data Acta 349 (2004) 15-23
- 8- Debruyne, EN; Delanghe, JR; Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: New aspects and applications; Clinica Chimica Acta 395 (2008) 19-26

- 9 - Farinati F, Marino D, et al; Diagnostic and Prognostic Role of α -Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or Neither? The American Journal of Gastroenterology (2006) 101, 524–532;
- 10 - Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001;34:570-575.
- 11– Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma, Hepatology 2005; 42:1208-1236
- 12 - Hsieh C, Chen T; Is inconsistency of α -fetoprotein level a good prognosticator for hepatocellular carcinoma recurrence?; World J Gastroenterol. 2010 June 28; 16(24): 3049–3055.
- 13 – Kamiyama T, Takahashi M; α -fetoprotein, vascular endothelial growth factor receptor-1 and early recurrence of hepatoma; World J Gastroenterol. 2012 January 28; 18(4): 340–348.
- 14 - Vora SR, et al; Serum α -Fetoprotein Response as a Surrogate for Clinical Outcome in Patients Receiving Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma; The Oncologist July 2009 vol. 14 no. 7 717-725
- 15 - Woo HY, Jang JW, Tumor doubling time after initial response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Scand J Gastroenterol. 2010 Mar;45(3):332-9.;

16- Schwartz M; A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer*. 1961 Nov-Dec;14:1272-94.

17 - Sheu JC, Sung JL; Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology*. 1985 Aug;89(2):259-66.

18- Mehrara E; Forssell-Aronsson E; Quantitative analysis of tumor growth rate and changes in tumor marker level: Specific growth rate versus doubling time; *Acta Oncol*. 2009;48(4):591-597

19 - Okazaki N, Yoshino M; Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. A preliminary report. *Cancer*. 1989 Jun 1;63(11):2207-10.

20 - Baig JA, Alam JM; Hepatocellular carcinoma (HCC) and diagnostic significance of Alpha-fetoprotein (AFP). - *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009 Jan-Mar;21(1):72-5.

21- Li P, Wang SS; Elevated serum alpha fetoprotein levels promote pathological progression of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011 Nov 7;17(41):4563-71.

22 – Masuda T, Beppu T; Doubling time of preoperative serum alpha-fetoprotein level can predict recurrence and prognosis after hepatic resection of hepatocellular carcinoma; *Journal of Clinical Oncology*, 2007

23 - Adrian M, Di Bisceglie; Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial; *Journal of Hepatology*; Volume 43, Issue 3, September 2005, Pages 434–441

24 - Hu KQ, Kyulo NL; Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2004 May;99(5):860-5.

25 – Chun H; Kwon SJ ; Clinicopathological Characteristics of Alpha-Fetoprotein-Producing Gastric Cancer; *J Gastric Cancer*. 2011 March; 11(1): 23–30

26 - Chan SL, Mo FK, Johnson PJ et al. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiological response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:446-452

27 -Matsumoto Y, Suzuki T, Ono H, et al; Evaluation of hepatoma chemotherapy by alpha-fetoprotein determination. *Am J Surg* 1976;132:325-328.

28 - Cucchetti A, Vivarelli M; Tumor doubling time predicts recurrence after surgery and describes the histological pattern of hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *J Hepatol*. 2005 Aug;43(2):310-6.

29 – Luigi B, et al; Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival; *Hepatology*. 1992 Jul;16(1):132-7.

30 - Miraglia R, Pietrosi G; Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single hepatocellular carcinoma World J Gastroenterol 2007 June 7;13(21): 2952-2955

31 - Rossi L, Zoratto F;Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. World J Gastrointest Oncol. 2010 Sep 15;2(9):348-59.

32- Takayasu K, Arii S, Ikai I;Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients.; Gastroenterology. 2006 Aug;131(2):461-9

33 - Sherman, M.; The resurrection of alphafetoprotein.;J Hepatol. 2010 Jun;52(6):939-40. Epub 2010 Mar 15.

34 - Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003;362:1907-1917
CrossRef | Web of Science | Medline

35 - Llovet, S. Ricci,;Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial); Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA1

36 - Yau T, Yao TJ, Chan P, et al.:The significance of early alpha-fetoprotein level changes in predicting clinical and survival benefits in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib; Oncologist. 2011;16(9):1270-9. Epub 2011 Sep 1.

37 - Dufour JF, Hoppe H; *Oncologist*. 2010;15(11):1198-204. Epub 2010 Oct 29. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist*. 2010;15(11):1198-204

38 - Salmi A, Turrini R, Lanzani G, Savio A, Anglani L. Efficacy of Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma Associated with Chronic Liver Disease without Cirrhosis. *Int J Med Sci* 2008; 5(6):327-332.

ANEXOS

Anexo 1 – Variações dos Tempos de Duplicação da AFP e das medições da AFP dos 20 doentes







