



CARCINOMA HEPATOCELULAR: DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO POR MEIO DE BIOMARCADORES E O PAPEL DO BANCO DE SANGUE NO TRATAMENTO

Hepatocellular carcinoma: challenges for diagnosis using biomarkers and the role of the blood bank in treatment

Gabriel da Cruz¹

gabriel.cruz97@souunit.com.br

Rafael Argolo Menezes Castor²

rafael.argolo@souunit.com.br

Igor Ventura Brandão³

igor.vbrandao@souunit.com.br

RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tipo mais comum de câncer de fígado e representa um desafio significativo para a saúde pública mundial, especialmente em países onde a hepatite B e C, além do consumo excessivo de álcool, são prevalentes. A problemática do CHC envolve múltiplos fatores: sua alta taxa de mortalidade, o diagnóstico frequentemente tardio e a complexidade do tratamento. Neste cenário, o propósito desta pesquisa foi discutir sobre os desafios do diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular, e a importância do suporte hemoterápico no tratamento. A presente pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo exploratório, na qual foram utilizados como ferramenta de pesquisa o Google Acadêmico, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e ScienceDirect. Foram selecionadas as publicações dos últimos 10 anos (2014–2024) considerados mais compatíveis com o tema, dos quais após pré-seleção das publicações foi realizada a leitura e análise de artigos científicos, livros e documentos oficiais do governo. Com base na pesquisa bibliográfica realizada, pode-se evidenciar a importância dos biomarcadores na identificação precoce do carcinoma hepatocelular, especialmente a alfa-fetoproteína, além da relevância do suporte hemoterápico com uso de hemocomponentes e hemoderivados em procedimentos cirúrgicos e ressecções hepáticas, a fim de prevenir complicações futuras. Esta pesquisa enfatizou a complexidade e a seriedade deste tipo de câncer, demonstrando a necessidade de avanços no diagnóstico precoce utilizando de biomarcadores oncológicos e destacou a relevância do banco de sangue em todo o suporte terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma Hepatocelular. Biomarcadores Oncológicos. Diagnóstico por Imagem. Hemoterapia.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer and represents a significant challenge for public health worldwide, especially in countries where hepatitis B and C, as well as excessive alcohol consumption, are prevalent. The problem of HCC involves multiple factors: its high mortality rate, its often late diagnosis and the complexity of its treatment. In this scenario, the purpose of this research was to discuss the role of biomarkers in the initial detection of hepatocellular carcinoma, emphasizing the relevance of blood therapy support in treatment. This research is an exploratory descriptive literature review, in which Google Scholar, Scielo, the Virtual Health Library, PubMed and ScienceDirect were used as search tools. Publications from the last 10 years (2014-2024) considered most compatible with the topic were selected, and after pre-selecting the publications, scientific articles, books and official government documents were read and analyzed. Based on the bibliographic research carried out, the importance of biomarkers in the early identification of hepatocellular carcinoma was highlighted, especially alpha-fetoprotein,

as well as the relevance of haemotherapy support with the use of blood components and blood products in surgical procedures and liver resections, in order to prevent future complications. This research emphasized the complexity and seriousness of this type of cancer, demonstrating the need for advances in early diagnosis using oncological biomarkers and highlighting the relevance of the blood bank in all therapeutic support.

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma; Oncologic biomarkers; Diagnostic imaging; Hemotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a principal neoplasia de fígado na qual as células afetadas são os hepatócitos. Desenvolve-se a partir da multiplicação descontrolada de células, influenciada por mutações genéticas, perdas alélicas, alterações epigenéticas e disfunções de vias celulares e moleculares. O carcinoma hepatocelular (CHC) geralmente evolui com o crescimento progressivo do tumor primário, levando ao comprometimento da função hepática. Além disso, a doença pode avançar com o desenvolvimento de metástases, que ocorrem mais frequentemente nos pulmões, seguidos por outros órgãos, a exemplo de linfonodos, glândulas supra renais, cérebro, pleura e peritônio (Balbino; Vivan; Silva, 2022).

Existem diversos fatores de risco conhecidos para o surgimento do câncer de fígado, incluindo a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) e pelo vírus da hepatite C (VHC), cirrose, consumo excessivo de álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica, antecedentes familiares de câncer de fígado, sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2 e o tabagismo (Monte *et al.*, 2021).

Conforme a Portaria conjunta SAES/SCTIE/MS nº 18, publicada em 24 de outubro de 2022, o CHC corresponde entre 75% e 85% das neoplasias primárias do fígado. Estima-se uma incidência global entre 500.000 e 1.000.000 de novos casos por ano, levando a cerca de 700.000 óbitos anualmente. Na atualidade, representa uma complicação e uma das maiores causas de óbito em pacientes com cirrose hepática compensada. Geralmente 90% está ligado ao surgimento de cirrose, na qual os vírus são responsáveis por mais de 80% dos casos de CHC. A prevalência anual de pacientes cirróticos no Brasil é de 3,5%, conforme o Ministério da Saúde (2022).

Segundo os dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), estima-se que, para o triênio de 2023 a 2025, sejam diagnosticados 10.700 novos casos de câncer de fígado no Brasil. Isso representa uma probabilidade calculada de 4,95 casos por cada 100 mil pessoas, com 6.390 ocorrências em homens e 4.310 em mulheres. Estes dados apontam para um risco estimado de 6,06 casos novos para cada 100 mil homens e 3,89 para cada 100 mil mulheres.

Considerado o tipo de tumor maligno primário do fígado mais comum e de pior prognóstico, muitas vezes o progride na forma assintomática, na qual não existem métodos diagnósticos eficazes para detecção nesta fase (Falcon *et al.*, 2023).

Em fase avançada da doença, o diagnóstico pode ser feito por métodos imagiológicos como tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia e uso de biomarcadores oncológicos somado a acurácia diagnóstica da histopatologia (biópsia) em casos inconclusivos. Dessa maneira, a identificação de marcadores genéticos e bioquímicos poderia ajudar a elucidar a fisiopatologia do CHC e auxiliar no diagnóstico precoce da doença com novas intervenções terapêuticas (Balbino; Vivan; Silva, 2022). Entre os métodos de diagnóstico, a utilização de biomarcadores oncológicos tem se destacados, por exemplo a alfa-fetoproteína (AFP) e a desgama-carboxi-protrombina (DCP) que é mais específica para carcinoma hepatocelular do que AFP (Monte *et al.*, 2021; Falcon *et al.*, 2023).

Dado o diagnóstico, o tratamento desses pacientes varia conforme o estágio do hepatocarcinoma, sendo assim possível o transplante hepático, radiofrequência (RFA), ablação percutânea, quimioembolização transarterial (TACE) e tratamento sistêmico. Todos esses tratamentos são personalizados conforme a condição clínica do paciente, priorizando a segurança e a qualidade de vida a longo prazo (Reis *et al.*, 2018; Macias *et al.*, 2021).

Apesar das alternativas terapêuticas apresentarem importantes avanços, frequentemente o diagnóstico da doença ainda ocorre em fases mais avançadas, restringindo as alternativas de tratamento curativo. Dessa maneira, o transplante hepático pode ser a única alternativa de tratamento potencialmente curativa, podendo oferecer uma sobrevida de longo prazo, no qual o banco de sangue será fundamental no processo. Diante desse contexto, o objetivo do presente estudo foi discutir sobre os desafios do diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular, e a importância do suporte hemoterápico no tratamento.

2 METODOLOGIA

Este estudo é definido como revisão bibliográfica de caráter descritivo exploratório. Por meio da leitura de artigos científicos, livros e documentos oficiais do governo, foram selecionadas as publicações dos últimos 10 anos (2014–2024) considerados mais compatíveis com o tema. Foram utilizados como ferramenta de pesquisa o Google Acadêmico, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e ScienceDirect.

As informações foram filtradas de forma a dar ênfase central ao tema escolhido, com o objetivo de não colaborar para o desencontro de estudo. Os artigos científicos foram selecionados nos idiomas em português, inglês e espanhol por meio da aplicação das palavras-chaves: Carcinoma hepatocelular, Fatores de coagulação, Hemocomponentes e Transplantes. Foram utilizados os descritores booleanos AND e OR na busca por publicações científicas. Para seleção das publicações científicas foram utilizados critérios de inclusão para estudos que tinham o objetivo do presente estudo como tema central, enquanto como critérios de exclusão foram utilizados para publicações em duplicidade ou com metodologias vagas.

A análise das publicações científicas foi realizada inicialmente por meio da leitura dos títulos, na qual foram pré-selecionados 55 estudos. Posteriormente, foram analisados os resumos dos respectivos estudos e aqueles que correspondiam aos critérios de inclusão foram definidos para leitura integral.

3 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CHC

Recentemente, a neoplasia hepática foi definida como uma das enfermidades mais comuns ao nível mundial, com a detecção de mais de 800.000 novos casos todos os anos (Huang *et al.*, 2021). As pesquisas realizadas por Rungay *et al.* (2022) acerca da carga global do câncer hepático em 2020 e projeções até 2040 apontaram para um aumento no número de casos e mortes, em linha com o aumento da população global.

O Brasil é visto como um país com uma incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos. Uma investigação nacional englobou informações de 29 instituições e um total de 1.405 pacientes diagnosticados com CHC. Em 98% dos casos, a cirrose hepática estava presente e as causas mais frequentes foram a infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e o consumo de álcool (14%) (Ministério da saúde, 2022).

Conforme as estatísticas do Instituto Nacional do Câncer (2022), prevê-se que, no período de 2023 a 2025, sejam diagnosticados 10.700 novos casos de câncer de fígado. Isso indica uma chance estimada de 4,95 casos para cada 100 mil indivíduos, sendo 6.390 casos em homens e 4.310 em mulheres. Estes dados apontam para um risco estimado de 6,06 casos novos para cada 100 mil homens e 3,89 para cada 100 mil mulheres.

No Brasil, em 2020, foram registrados 10.764 óbitos por câncer de fígado (5,08 por 100 mil habitantes). No grupo masculino, ocorreram 6.093 mortes, o que representa 5,89 óbitos a cada 100 mil homens. Entre as mulheres, foram registradas 4.670 mortes, correspondendo a uma taxa de 4,31 óbitos por 100 mil mulheres (INCA, 2022).

As proporções de incidência variam bastante entre diversas áreas, sendo mais altas na Ásia Oriental, Norte da África e Sudeste Asiático. Nos Estados Unidos, a taxa de incidência mais que triplicou desde 1980 (Huang *et al.*, 2021). Fatores como o vírus da hepatite C (VHC), o vírus da hepatite B (VHB), alcoolismo, a obesidade, a hipercolesterolemia, bem como indicadores socioeconômicos como o Produto Interno Bruto (PIB) e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), estão ligados ao crescimento da taxa de ocorrência de câncer de fígado (Wang; Lu; Zhao, 2019). As projeções apontam um crescimento de 55% nos casos novos de CHC entre 2020 e 2040, atingindo 1,4 milhão de diagnósticos novos em 2040 (Singal *et al.*, 2020).

3.2 FISIOPATOLOGIA DO CHC

O desafio das projeções epidemiológicas e necessidade de diagnóstico precoce se propõem como objeto de estudo, se fazendo necessário refletir sobre aspectos fisiopatológicos da CHC. Tal dificuldade pode ser explicada por razões anatômicas, tendo em vista que a localização mais profunda do fígado, abaixo das costelas inferiores, torna a sensibilidade diagnóstica mais difícil. Por ter reservas funcionais consideráveis, manifestações sintomáticas demoram a ser visíveis até que o fígado por grande parte esteja comprometido, a exemplo da icterícia (Attwa; El-etreby, 2015).

Conforme mencionado antes, a progressão do carcinoma hepatocelular (CHC) pode levar à diminuição das funções do fígado. Conforme o câncer progride, pode comprometer a capacidade do fígado de realizar suas funções vitais. Embora a hemostasia primária, o fígado desempenha um papel crucial na produção de trombopoietina (TPO), uma citocina crucial na maturação dos megacariócitos e na produção de plaquetas. Este órgão também desempenha um papel crucial na hemostasia secundária, sendo o principal local de produção de fibrinogênio e outros fatores de coagulação. Os fatores VIII e XIII também têm locais de síntese fora do fígado, porém a quantidade produzida geralmente é bem menor do que a produzida no fígado (Marinho *et al.*, 2018).

Hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e hipo-protrombinemia são encontrados com frequência em pacientes portadores do CHC. Costumam ser levemente anêmicos e pode ocorrer trombocitopenia. Enzimas hepáticas, a exemplo de TGO, TGP, GGT e FA são evidenciadas em níveis anormais (Attwa; El-etreby, 2015).

Seu desenvolvimento está, geralmente, associado a causas secundárias, a exemplo das mais comuns, os vírus das hepatites B e C. Também pode estar associado à cirrose, esteatose-hepática não alcoólica, aflatoxinas e doenças metabólicas hepáticas. Raramente desenvolve-se sem fator de risco predominante (Chedid, 2017).

Embora a maioria dos casos de CHC seja ligada a fatores ambientais e comportamentais, fatores genéticos e epigenéticos também têm papel relevante na sua origem. Mutações em genes como o TP53 e alterações epigenéticas que silenciam genes supressores tumorais podem aumentar a predisposição ao CHC. Além disso, polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo de toxinas e à resposta inflamatória são estudados como potenciais influências no risco de CHC (Franco *et al.*, 2024).

Pode estar relacionado a várias doenças metabólicas e genéticas, como hemocromatose, doença de Wilson, deficiência da α -1 antitripsina, tirosinemia, porfirias e doenças de armazenamento de glicogênio tipos I e II. A hemocromatose hereditária, em particular, aumenta o risco de CHC de 100 a 200 vezes, tornando-se uma das condições mais fortemente associadas ao desenvolvimento do câncer (Balogh *et al.*, 2016).

A hiperinsulinemia está ligada a um risco três vezes maior de desenvolver a patologia. Acredita-se que a insulina, além de seu papel no controle do açúcar no sangue, também atua em processos que reduzem a inflamação e estimulam o crescimento celular, favorecendo a formação de células cancerígenas (Balogh, *et al.*, 2016). O diabetes tipo 2 também aumenta o risco, principalmente pelo fato de haver liberação de ácidos graxos do tecido adiposo que, por vez, acumulam-se nos hepatócitos (Giestas, S.; Giestas, A.; C. Agostinho, 2015).

Este acúmulo estimula a esteatose hepática em resposta ao aumento de triglicéridos presentes no fígado, condição que produz estresse a nível mitocondrial, produz radicais livres e consequente inflamação crônica, necrose e apoptose. Tal inflamação estimula as células estressadas a produzir colágeno de forma que por fim resulta em uma fibrose e consequente cirrose ou carcinoma hepatocelular (Giestas, S.; Giestas, A.; C. Agostinho, 2015). É sugerido que a diabetes mellitus aumenta mais ainda o risco de CHC quando o paciente é portador da cirrose hepática (Garza *et al.*, 2022).

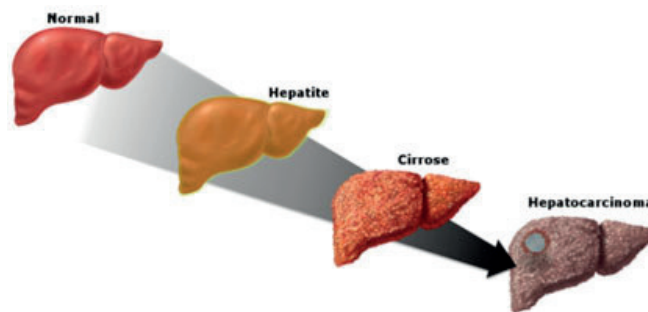
A cirrose hepática compromete a função hepatocelular, propiciando anomalias que se estendem para além dos hepatócitos. Pacientes com cirrose hepática possuem

20% de chance de desenvolver o tumor em cinco anos, dessa forma, sendo um parâmetro estabelecido como de risco para progressão prejudicial (Freitas *et al.*, 2016).

Segundo Tijera (2022), o carcinoma é resultante de uma ativação descontrolada de diferentes vias celulares e moleculares, assim como pelo desequilíbrio gerado pela ativação e desativação de proto-oncogenes e de genes que agem suprimindo tumores, respectivamente. Sua relação com a inflamação prolongada resulta na invasão de células de imunidade ao fígado, visando reparar o tecido lesado.

Com a interação entre células neoplásicas e células de imunidade, há a adaptação dessas células para combater o sistema imune, podendo até mesmo haver a reprogramação dessas células de imunidade para auxiliar na progressão tumoral, aumentando assim a expansão celular exagerada. Essa interação também gera o desequilíbrio entre quimiocinas e citocinas, o que pode desenvolver fibrose, cirrose, e consequente transformação maligna dos hepatócitos, conforme apresentado na Figura 1 (Tijera, 2022).

Figura 1 – Evolução das hepatites crônicas



Fonte: Centro de Hepatologia (HepCentro), 2023.

A prevalência do CHC em homens pode ser influenciada pela incidência de hepatite viral, maior consumo de álcool, tabagismo e índice de massa corporal mais alto entre indivíduos deste sexo biológico. Além disso, níveis elevados de testosterona parecem desempenhar um papel importante, ao estarem associados a um risco maior de CHC, especialmente em homens com hepatite B e C crônicas. O uso de esteróides anabolizantes também aumenta o risco de CHC e adenomas no fígado (Balogh *et al.*, 2016).

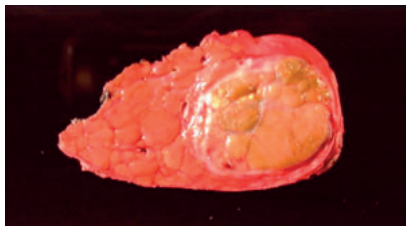
De acordo com Schlageter (2014), muitos CHC surgem a partir de lesões nodulares suspeitas, como nódulos displásicos em fígados com cirrose, e são altamente diferenciados nas fases iniciais. Também ficou claro que o CHC bem diferenciado no início pode progredir para um tumor avançado e menos diferenciado, por meio de um processo de múltiplas etapas. Esse processo é especialmente comum em pacientes com infecções crônicas por HBV e HCV.

Uma característica comum é a presença de múltiplos nódulos no fígado. Esses nódulos podem surgir de duas maneiras: a primeira é a propagação de células malignas a partir de um único tumor inicial, resultando na formação de nódulos tumorais

secundários ao redor, um processo conhecido como metástase intra-hepática. A segunda possibilidade é o desenvolvimento simultâneo de vários tumores distintos e independentes, que se formam de maneira síncrona, sem relação direta com o tumor primário (Schlageter *et al.*, 2014).

Pode apresentar-se como tumor unifocal (Figura 2), multifocal ou difusamente infiltrativo, apesar de que todos os três padrões apresentam potencial infiltrativo. Quando o carcinoma hepatocelular está ligado à cirrose hepática, o mesmo começa geralmente com a transformação de um nódulo regenerativo no fígado, que passa por alterações displásicas, ou seja, mudanças nas células que as tornam anormais. Esse processo estimula a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), fazendo com que o nódulo receba uma grande quantidade de sangue pelas artérias, favorecendo o crescimento do tumor (Chedid, 2017).

Figura 2 – O fígado ressecado mostrou um tumor maciço unifocal substituindo a maior parte do lobo hepático direito



Fonte: Robbins *et al.* (2021).

Os sintomas estão geralmente relacionados ao comprometimento hepático e pode apresentar-se em forma de: dor abdominal, tumoração palpável ao lado direito do abdômen, distensão abdominal, ascite, icterícia, hemorragia digestiva, emagrecimento, mal-estar geral (Rodrigues *et al.*, 2021).

3.3 DIAGNÓSTICO

O CHC, que corresponde a 90% dos tumores malignos hepáticos primários, se distingue inicialmente pela falta de sintomas clínicos perceptíveis. Esta situação destaca a relevância do rastreio para a identificação precoce da enfermidade, potencializando as possibilidades de cura por meio de uma intervenção terapêutica adequada (El Dika *et al.*, 2021; Cunha *et al.*, 2021; Fan *et al.*, 2022). Embora os biomarcadores possam ser detectados em sangue, urina, tecidos ou outras amostras biológicas, a biologia molecular tem se mostrado fundamental para a compreensão e desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos mais eficientes. Além disso, eles podem oferecer dados relevantes relacionados aos exames de imagem (Falcon *et al.*, 2023).

Os exames de imagem ajudam a detectar características que indicam o prognóstico do paciente, como tumores grandes, múltiplos nódulos, contornos tumorais com

hiperrealce irregular na fase arterial e invasão macrovascular. A possibilidade de invasão microvascular é indicada por contornos irregulares do tumor, cápsula incompleta, presença de artérias dentro do tumor, crescimento extranodular, nódulos confluentes e realce ao redor do tumor na fase arterial (Garza *et al.*, 2022).

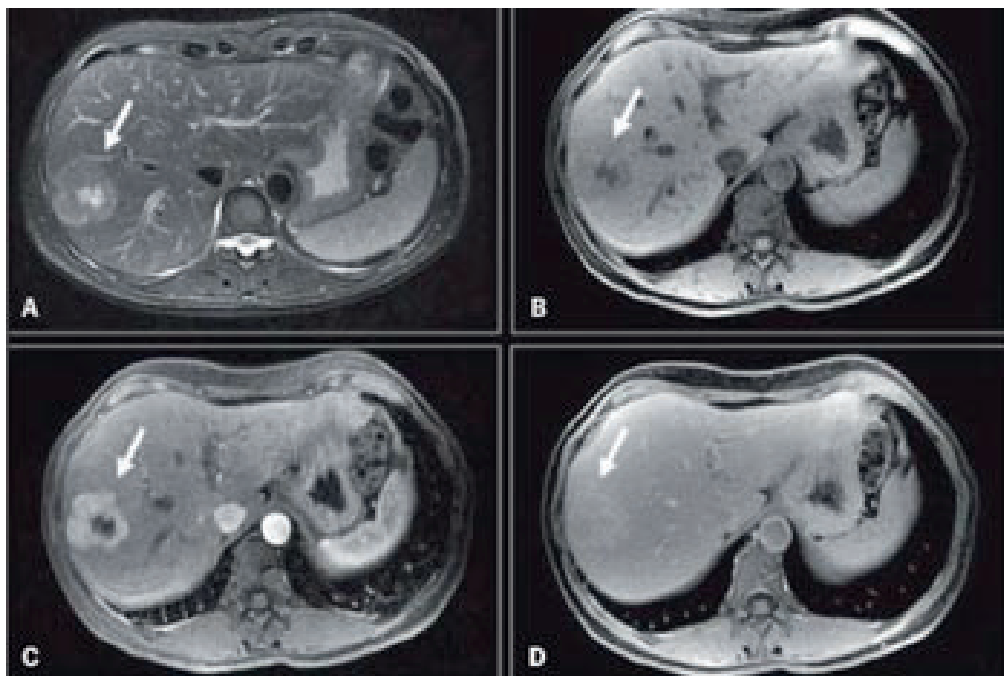
Crissien e Frenette (2014) afirmam que em mais de 90% dos casos, o carcinoma hepatocelular é diagnosticado sem a necessidade de biópsia hepática. Recomenda-se o uso de ultrassom (Figura 4) e dosagem de alfa-fetoproteína (AFP) a cada 6 meses para triagem, embora essa abordagem não seja adequada para pacientes que aguardam transplante de fígado. Para esses pacientes, exames de imagem combinados com a detecção de AFP, AFP-L3% e des-gama-carboxi protrombina, são preferidos por terem maior precisão diagnóstica.

Figura 3 – Ultrassonografia evidenciando características de carcinoma hepático



Fonte: Centro de Hepatologia (HepCentro, 2018).

Ao identificar uma lesão focal durante uma ultrassonografia é indicado realizar uma tomografia computadorizada ou uma ressonância magnética multifásica com contraste (Figura 4) para avaliar com precisão pequenos nódulos em fígados com cirrose. Esses exames são considerados o padrão-ouro para caracterização detalhada, ao permitirem observar o comportamento dinâmico do contraste nas diferentes fases de captação. As diretrizes atuais recomendam a TC e a RM dinâmicas como a primeira escolha no diagnóstico de lesões hepáticas em fígados cirróticos, devido à sua alta precisão na diferenciação e caracterização dos nódulos (Garza *et al.*, 2022).

Figura 4 – Ressonância Magnética de Carcinoma Hepatocelular

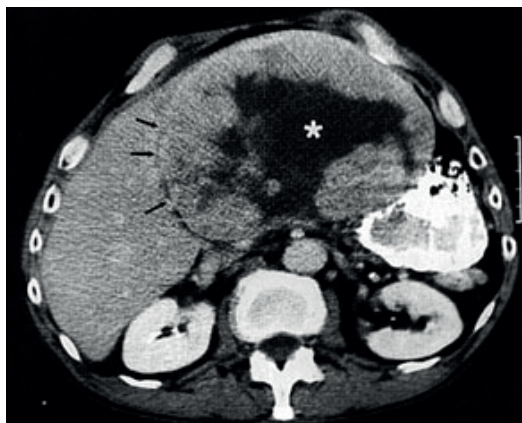
Fonte: Centro Brasileiro de Radiologia (2008).

O tumor geralmente aparece mais visível na fase arterial, tornando-se mais denso. Já nas fases portal e tardia, ele perde contraste rapidamente, ficando com densidade semelhante ao tecido hepático ao redor (Chedid, 2017). A RM apresenta diversos benefícios em comparação com a TC: não utiliza radiação ionizante, proporciona maior detalhamento dos tecidos, identifica componentes de gordura nas lesões e permite o uso de contrastes específicos para o fígado e o sistema extracelular. Além disso, é excelente para avaliar a árvore biliar por meio da colangiografia por RM (Leite, 2017).

Em pacientes com cirrose hepática e nódulos de 1 cm ou mais que apresentam sinais típicos de CHC em exames de imagem com contraste, a biópsia não é necessária para confirmar o diagnóstico. Já para pacientes sem cirrose ou com características atípicas, a confirmação do diagnóstico deve ser feita por meio de biópsia (Hospital Albert Einstein, 2021).

A biópsia tem sua qualidade definida, por ser de grande importância para diferenciação tumoral, sendo essa definida em quatro estágios: nódulo displásico de baixo grau (LGDN); nódulo displásico de alto grau (HGDN); CHC precoce e CHC avançado (Figura 6). Por terem características extremamente parecidas, é bastante difícil e por muitas vezes impossível a diferenciação entre HGDN e CHC precoce. A única característica diferencial entre os dois é a invasão estromal, sendo de difícil identificação via biópsia por agulha (Coral *et al.*, 2021)

Figura 5 – Tomografia computadorizada evidenciando hepatocarcinoma avançado (setas) ocupando integralmente o lobo esquerdo do fígado



Fonte: Centro de Hepatologia (HepCentro, 2023).

A biópsia em nódulos pequenos tem limitações importantes no diagnóstico, com uma taxa de falsos negativos que se aproxima de 30%. Isso se deve, em parte, à possibilidade de erro na coleta de amostras, onde áreas representativas do nódulo podem não ser incluídas, e também à dificuldade em diferenciar nódulos displásicos de um CHC muito precoce, já que a amostra obtida pela biópsia percutânea pode ser dispersa. Assim, quando o resultado da biópsia é negativo, o CHC não pode ser descartado com certeza, e pode ser necessário considerar uma nova biópsia para confirmação do diagnóstico (Reig *et al.*, 2021).

Em casos em que a biópsia hepática é difícil de interpretar, podem ser realizados testes histoquímicos, como a coloração de retículo, além de análises imuno-histoquímicas com marcadores como CD34, glipicano-3, proteína de choque térmico 70 e glutamina sintetase. Esses testes são úteis para distinguir entre nódulos regenerativos, nódulos displásicos e câncer hepatocelular (CHC). Contudo, a maioria desses exames não está disponível para uso regular (Huezo *et al.*, 2014). A biópsia não é recomendada em pacientes que apresentam comorbidades graves, cirrose descompensada, estão na lista de espera para transplante ou quando há indicação de ressecção cirúrgica (Carvalho *et al.*, 2017).

No fígado cirrótico, a principal mudança a ser detectada é a vascularização do nódulo, que passa de portal nas fases iniciais para arterial conforme ocorre a desdiferenciação celular. (Carvalho *et al.*, 2017). Esse padrão, tem uma especificidade próxima de 100% para diagnosticar CHC, quando confirmado por análise de amostras de tecido hepático, como explantes ou biópsias. No entanto, sua especificidade cai para 60-70% em lesões de tamanho reduzido, já que 15% dos nódulos menores são hipovasculares quando ainda não ocorreu a neovascularização, não excluindo que tais nódulos embora ainda possam ter comportamentos agressivos (Reig *et al.*, 2021).

Os nódulos regenerativos são comuns em fígados cirróticos e, como têm um suprimento sanguíneo portal e envolvem hepatócitos normais, geralmente não são

visíveis nos exames de imagem, aparecendo semelhantemente ao restante do fígado (Carvalho *et al.*, 2017).

3.4 BIOMARCADORES

Os exames bioquímicos realizados no fígado incluem indicadores de dano hepático (aminotransferases e fosfatase alcalina), testes de metabolismo hepático (bilirrubinas e suas frações) e testes de função sintética hepática (albumina sérica e tempo de protrombina), essas análises bioquímicas podem auxiliar na distinção entre: lesão hepatocelular aguda, bloqueio do trato biliar e insuficiência hepática crônica. O fígado abriga uma grande quantidade de enzimas, algumas das quais se encontram no soro em níveis extremamente baixos. Quando ocorre uma lesão na membrana do hepatócito, essas enzimas são liberadas no soro, resultando em um aumento da concentração no sangue dentro de algumas horas após o dano ao fígado (Murphy, 2019; Perin, 2021).

A razão AST/ALT pode ser um indicador importante: valores mais altos (AST/ALT > 0,89) foram associados a pior prognóstico e menor sobrevida em pacientes tratados. Essa alteração ocorre porque o CHC e as condições associadas afetam mais a AST, que é liberada tanto pelos hepatócitos quanto por outras células do fígado e músculo (Zhu *et al.*, 2023).

A fosfatase alcalina e a gama-gt aumentam quando há obstrução biliar ou envolvimento do tumor nos ductos biliares. Estudos recentes mostram que a combinação de FA e GGT pode servir como um marcador prognóstico, com níveis elevados sugerindo uma pior resposta ao tratamento, incluindo a imunoterapia com inibidores de PD-1 (Xu *et al.*, 2023).

A alfa-fetoproteína (AFP) é uma proteína predominantemente produzida no fígado durante a gestação. Normalmente, após o nascimento, os níveis de AFP no sangue caem, tornando-se invisíveis em adultos saudáveis (Falcon *et al.*, 2023). Para investigação oncológica, há um destaque para a AFP, que desde 1968 vem sendo utilizado como marcador sérico para detecção do CHC. Porém, sua grande desvantagem está relacionada ao falso aumento em pacientes com hepatite, mas sem carcinoma. Sua sensibilidade costuma ser menor em pequenas lesões de CHC, mas ainda pode estar elevado em hepatite aguda, cirrose, colite, colangiocarcinoma intra-hepático. Níveis acima de 500 ng/ml são considerados definitivos para o diagnóstico de CHC (Balogh *et al.*, 2016).

A fração L3 da AFP é de grande utilidade para pacientes que apresentam níveis baixos de AFP total, sendo assim útil para detecção precoce de CHC. Estudos demonstram que o uso solitário de AFP não consegue demonstrar uma sensibilidade melhorada para o diagnóstico, porém sua associação com sua fração L3, a AFP-L3, demonstra que é útil em caso de estratificação de risco (Crissien; Frenette, 2014). A análise do L3-AFP pode ser especialmente útil para pacientes com AFP total entre 10 e 200 ng/mL, pois níveis superiores a 35% apresentam 100% de especificidade para o diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Pacientes com L3-AFP elevado geralmente apresentam tumores maiores e mais avançados, pior função hepática, maior agressividade tumoral, prognóstico desfavorável e maior propensão a metástases à distância (Soria, 2021).

No CHC, as células cancerígenas produzem grandes quantidades de protrombina, resultando em um aumento da concentração de DCP no sangue. A medição da DCP serve

como um marcador adicional aos exames de imagem para o monitoramento e diagnóstico precoce do CHC, especialmente em pacientes com cirrose hepática e hepatite crônica B ou C (Falcon *et al.*, 2023). De acordo com o autor (Kim *et al.*, 2023), embora a dosagem de DCP tenha demonstrado uma precisão adequada na detecção de CHC, a combinação deste teste com a AFP permite uma supervisão mais eficiente entre os grupos de alto risco, devido à união de suas vantagens individuais.

É uma protrombina anormal que não possui resíduos α carboxi e, portanto, não pode se tornar uma enzima de coagulação ativa. É um marcador de baixa especificidade, principalmente na doença colestática, que produz diminuição da vitamina K (Soria, 2021). É extremamente contraindicada em pacientes que estejam em uso de um anticoagulante oral conhecido como varfarina, pois esse medicamento causa a elevação do teste caso haja ausência de malignidade (Crissien; Frenette, 2014).

MiRNAs como miR-122, miR-21, miR-223 e miR-221 estão entre os mais pesquisados (Mariam *et al.*, 2022). O miR-122 é um miRNA do fígado que se mostrou eficaz em diferenciar o CHC de outras enfermidades hepáticas benignas. Ademais, a redução dos níveis de miR-122 tem sido vinculada ao avanço do CHC, a prognósticos desfavoráveis nos pacientes e à resposta insuficiente ao tratamento (Falcon *et al.*, 2023).

O gene AKR1B10 é visto como potencial devido ao seu aumento na expressão no CHC em relação ao tecido não tumoral e à sua correlação com o grau histológico, exibindo níveis extremamente altos em CHC bem diferenciado em contraste com tumores de grau histológico moderado (Endo *et al.*, 2021). Assim, compreende-se que as evidências acerca da participação do AKR1B10 são contraditórias, especialmente quando se postula que a sua ativação por fatores específicos promova a multiplicação de células do CHC por meio do esgotamento do ácido retinoico nas etapas iniciais (Wang *et al.*, 2022).

No momento, o gene Midkine tem sido sugerido também como um dos marcadores de CHC mais promissores, mesmo com os resultados atuais ainda apresentando pouca consistência (Jiang *et al.*, 2019). Em comparação, o MDK é mais preciso que o AFP na identificação precoce do CHC em fase inicial e nos casos em que o CHC é negativo para a AFP. Quando combinados, demonstram maior sensibilidade para identificar o CHC (Lu *et al.*, 2020).

O anti-p53 é um autoanticorpo ligado à p53, uma proteína produzida por meio da codificação do gene que suprime o tumor p53. Este gene está fortemente ligado à reparação de danos ao DNA, estando também ligado à apoptose, à angiogênese e à regulação do ciclo celular. A presença de mutações em sua estrutura tem sido vinculada ao aparecimento de várias formas de tumores malignos e ao acúmulo de proteínas p53 anormais (Falcon *et al.*, 2023).

No momento, pesquisas apontam que, mesmo estando associado a outros tipos de câncer, o anticorpo anti-p53 pode ser um indicador crucial para permitir o diagnóstico precoce do CHC devido à sua elevada especificidade. No entanto, observa-se que a sua sensibilidade é reduzida, o que restringe seu uso na prática clínica. Em outras palavras, o anticorpo anti-p53 poderia ser útil para descartar o CHC, mas não auxiliaria na sua eliminação precoce (Chang *et al.*, 2020).

3.5 TRATAMENTO E O SUPORTE HEMOTERÁPICO

Os métodos de tratamento mais indicados para a cura são a ressecção cirúrgica e o transplante de fígado. As indicações para esses dois métodos são baseadas em critérios rigorosos, a exemplo do tamanho do tumor, número de tumores e grau de hepatopatia, também considerando o tempo previsto na lista de transplante hepático e a preferência do paciente e sua família.

Além disso, o risco de recidiva do CHC é menor após o transplante em comparação com a ressecção hepática. O baixo número de doadores compatíveis é um fator comumente considerado na decisão entre hepatectomia parcial e a listagem para transplante de fígado. Pacientes com CHC sem cirrose costumam ser indicados para ressecções hepáticas, contanto que apresentem status de performance igual zero ou 1, segundo escala da *Eastern Cooperative Oncology* (FIGURA 6). Enquanto sinais de hipertensão portal, como varizes, ascite ou plaquetopenia geralmente contraindicam o procedimento (Chedid, 2017).

Figura 6 – Escala de performance para indicação cirúrgica em pacientes com CHC

0	Completamente ativo e capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.
1	Restrição às atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

Fonte: *Eastern Cooperative Oncology* (2018).

A seleção de pacientes que podem realizar o transplante é rígida, pois devem obedecer a critérios internacionais, a exemplo do Critério de Milão, sendo proibida no país a realização de transplantes destinados a pacientes que não atendem ao critério, que é de ter um tumor único de 5 cm ou 3 tumores, sendo que nenhum desses 3 podem ter diâmetro superior a 3 cm. Além disso, são restritos pacientes cujos tumores são maiores de 5 cm, baseando-se no fato de que a partir desse tamanho a possibilidade de invasão vascular concede um pior prognóstico ao procedimento. No Brasil, a prioridade de transplante é baseada no escore MELD, uma equação matemática que leva em consideração valores séricos de INR, bilirrubina total e creatinina (Chedid, 2017).

A ressecção cirúrgica é o tratamento com melhor prognóstico para os casos de CHC, com taxas de cura de 40% a 50%. Para que a ressecção hepática seja recomendada, é necessário avaliar a quantidade estimada de parênquima hepático remanescente, que deve corresponder a cerca de 10% do peso do paciente, além do seu estado clínico. Atualmente, o transplante hepático é recomendado para um único nódulo de até 5 cm ou

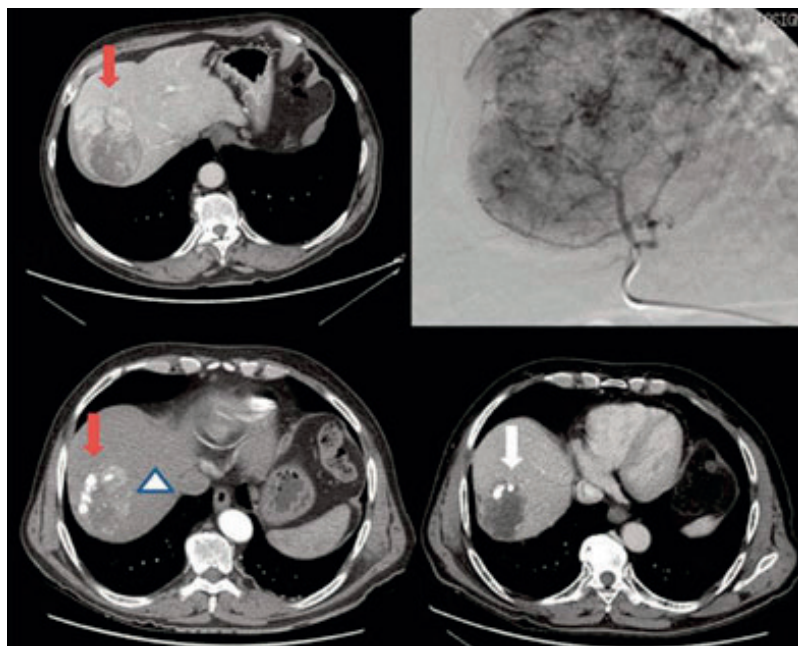
até três nódulos de até 3 cm, em situações onde não há invasão de vasos sanguíneos, o fígado está gravemente comprometido ou quando o tumor não pode ser completamente eliminado (Guimarães *et al.*, 2022; Balbino; Vivan; Silva, 2022).

A ablação química percutânea é aplicada em pacientes com até três tumores de 3 cm, enquanto a ablação por radiofrequência é recomendada para tumores em casos de até 4 cm, situados distantes de outros órgãos (Balbino; Vivan; Silva, 2022). Terapias ablativas são frequentemente empregadas em pacientes para os quais a cirurgia de ressecção não é uma opção viável, devido ao alto risco cirúrgico associado à idade avançada e à presença de condições clínicas coexistentes (Rodrigues *et al.*, 2021).

Para fases mais avançadas, as opções de tratamento atuais incluem a quimioembolização transarterial (TACE) e a administração oral de sorafenibe, um inibidor de quinase. A TACE demonstrou um aumento de 23% na sobrevida de dois anos em relação à terapia convencional em pacientes com doença de CHC (Anwanwan *et al.*, 2020).

Tratamentos não invasivos, tais como TACE, quimioterapia e fármacos ligados a genes, são recomendados para pacientes com câncer de fígado em estágio intermediário e avançado. Sugerido para a fase intermediária do CHC, o TACE tem se mostrado eficiente quando associado à terapia sistêmica, resultando em um aumento na sobrevida dos pacientes (Anwanwan *et al.*, 2020). Conforme apresentado na figura 8, é evidenciado o fígado com múltiplos nódulos antes do tratamento (A), enquanto na imagem B foram observados os efeitos positivos da terapia aplicada com TACE.

Figura 7 – Tomografia Computadorizada que demonstra a progressão do tratamento com TACE meses depois, apresentando uma resposta parcial, com necrose tumoral



Fonte: Inchingolo *et al.* (2021).

Apesar da utilização dos métodos terapêuticos avançados, os danos hepáticos em casos avançados influenciam na capacidade de síntese do órgão, a exemplo da produção de fatores de coagulação, albumina e trombopoietina (TPO). Conforme a análise de Marinho (2018), vários estudos sobre a fisiologia do fígado foram publicados entre os séculos XIX e XX. A partir desse ponto, ficou evidente a função crucial do fígado na coagulação, e a hipótese de que o fígado seria o principal local de produção dos fatores de coagulação foi posteriormente confirmada experimentalmente (Marinho *et al.*, 2018).

Este desequilíbrio na coagulação do sangue em pacientes em processo de transplante hepático é uma questão frequente que impacta diretamente na necessidade de transfusões durante as cirurgias de transplante ou ressecção cirúrgica (Magalhães *et al.*, 2022). O transplante hepático é uma operação de grande magnitude e complexidade, que inclui vários fatores de risco para sangramento, incluindo: cirrose com insuficiências na função hepática; ingurgitamento venoso para hipertensão portal; trombose de veia porta; cirurgia abdominal prévia; esplenomegalia; prolongada duração da cirurgia, aumento do número de vasos provenientes da circulação colateral, fatores ligados ao enxerto e a presença da fase anepática, na qual o fígado perde a função na coagulação. Neste último caso, a utilização do serviço transfusional é crucial neste tipo de procedimento para garantir a estabilidade hemostática do indivíduo (Espindola *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2016).

Além disso, o carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio avançado pode resultar na redução das funções hepáticas. À medida que o câncer avança, pode afetar a habilidade do fígado de desempenhar suas funções essenciais, levando o paciente a usar hemocomponentes devido à doença cancerígena. Os componentes sanguíneos conhecidos como hemocomponentes são originados da fragmentação do sangue em diversos segmentos, incluindo o concentrado de hemácias, plaquetas, plasma e crioprecipitado (Dorneles, 2021). Cada um desses componentes sanguíneos possui funções e aplicações particulares no cenário, como transplante hepático.

De acordo com o Guia de uso de hemocomponentes do Ministério da Saúde (2015), o concentrado de hemácias (CH) é recomendado para tratar anemia grave e manter os níveis adequados de oxigenação dos tecidos durante a cirurgia. Ademais, pode ser empregado em situações de perda de abundância de sangue, como nas situações comumente observadas no transplante hepático. O plasma fresco congelado (PFC) é abundante em fatores de coagulação, sendo usado para suprir a falta desses no receptor do transplante hepático. Ao longo do procedimento, pode haver um sangramento considerável, e a administração de PFC contribui para a manutenção da coagulação apropriada.

No processo de transplante de fígado, pode haver uma redução no número de plaquetas que são fundamentais para coagulação, seja devido à cirrose hepática prévia ou pelo consumo durante ou após a intervenção cirúrgica. Nesse contexto, em alguns casos é recomendável transfundir plaquetas para prevenir ou tratar a trombocitopenia, assegurando uma coagulação apropriada. Além disso, pode ser utilizado o crioprecipitado (CRIO) que é um concentrado de fatores de coagulação, tais como o fator VIII e o fibrinogênio. Assim, é utilizado para repor fibrinogênio em situações de hipofibrinogemia ou disfunção de fibrinogênio, comuns em condições hepáticas (Guia de uso de hemocomponentes do Ministério da Saúde, 2015; Kasburg *et al.*, 2024).

A transfusão de hemocomponente é uma forma importante de tratar diversas condições clínicas, sendo fundamental para sustentar e melhorar a qualidade de vida de pacientes com diversas condições médicas. Ao ocorrer o CHC, tal disfunção hepática resulta em diminuição da trombopoietina, conseqüentemente podendo causar uma plaquetopenia, aumentando o risco de coágulos sanguíneos e conseqüente episódios hemorrágicos (Kasburg *et al.*, 2024). Assim, o banco de sangue ou a agência de transfusão desempenha um papel crucial no suporte a esses procedimentos, por meio dos serviços de hemoterapia, assegurando uma maior proteção ao paciente durante e após a realização do transplante ou ressecção cirúrgica (Magalhães *et al.*, 2022).

O tempo médio de vida após o diagnóstico de CHC varia de 6 a 20 meses, apresentando taxas de sobrevivência de 72% e 50% em 3 e 5 anos após a cirurgia, é de 48% a 61% após o transplante de fígado para pacientes em estágio inicial da doença (Chen *et al.*, 2021). Para os casos diagnosticados existem diferentes vias de tratamento para o câncer hepático, incluindo cirurgia, radioterapia e terapia medicamentosa (Freitas *et al.*, 2024).

As complicações são graves, e se faz necessário saber que a produção deficiente de fatores de coagulação no fígado cirrótico, a perda sanguínea durante e após transplante ou ressecção, bem como o risco de complicações hemorrágicas ou trombóticas, requerem o uso de hemocomponente para estabilizar a coagulação e garantir a segurança do paciente. Associando essa questão ao procedimento de alta complexidade, é crucial ter cuidado e gerir a perda de sangue antes e durante o procedimento (Magalhães *et al.*, 2022).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, CHC representa uma séria questão de saúde pública, sendo muitas vezes diagnosticado em fases avançadas, o que limita as opções de tratamento e diminui a sobrevivência dos pacientes. A detecção precoce por meio de biomarcadores como a alfa-fetoproteína (AFP), L3-AFP e a desgamma-carboxiprotrombina (DCP), entre outros, surge como uma ferramenta vital para aprimorar os resultados clínicos. A AFP possui sensibilidade de 50-70% e especificidade de 70-90%, mas tem limitações em estágios iniciais. A DCP é mais específica (85%) e útil para casos avançados e avaliação de invasão vascular. Já a L3-AFP combina alta especificidade (>90%) com maior sensibilidade para CHC inicial. A associação desses marcadores melhora a acurácia diagnóstica, especialmente em rastreamento.

Este estudo reforça a complexidade e a gravidade deste tipo de câncer, destacando a necessidade urgente de avanços no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de terapias mais eficazes. A alta incidência e a mortalidade associadas ao CHC continuam a representar um desafio significativo para a comunidade médica e para a saúde pública, especialmente em regiões com alta prevalência de fatores de risco. A triagem do carcinoma é realizada com ultrassonografia hepática a cada 6 meses e dosagem de alfa-fetoproteína, visando a detecção precoce do câncer, quando as opções de tratamento são mais eficazes.

Dados recentes apontam para um aumento na incidência da doença no Brasil, destacando a necessidade de uma abordagem mais proativa na detecção e diagnóstico, principalmente em grupos de risco. É essencial promover ações preventivas, conscientizar sobre os fatores de risco e garantir o diagnóstico precoce para minimizar o efeito

deste câncer fatal. Assim, é crucial que profissionais de saúde, de grande importância os biomédicos, com seu papel essencial na realização de exames laboratoriais e no monitoramento de biomarcadores, contribuam significativamente para a identificação precoce do câncer e o acompanhamento contínuo, sendo uma peça-chave no diagnóstico preciso e na implementação de terapias eficazes.

REFERÊNCIAS

- ANWANWAN, D.; SINGH, S. K.; SINGH, S.; SAIKAM, V.; SINGH, S. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1873, n. 1, p. 188314-188314, 2019.
- ATTWA, M. H.; EL-ETREBY, S. A. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. **World Journal of Hepatology**, v. 7, i12, 2015.
- BALBINO, J., VIVAN, R., & SILVA, C. A determinação da alfa fetoproteína no diagnóstico e monitoramento do Carcinoma Hepatocelular (CHC). **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 38(especial), p. 252-265, 2022.
- BALOGH, J.; 3RD, D. V.; ASHAM, E. H.; BURROUGHS, S. G.; BOKTOUR, M.; SAHARIA, H.; LI, X.; GHOBRIAL, R. M.; JR, H. P. M. Hepatocellular carcinoma: a review. **Journal of Hepatocellular Carcinoma**, v. 3, p. 41-53, 2016.
- BRASIL. **Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma hepatocelular no adulto**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- BRASIL. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta No 18, de 14 de out. de 2022. **Carcinoma hepatocelular no adulto**. Brasília: Ministério da Saúde, 20 ago. 2022.
- BRASIL. **Guia do Episódio de Cuidado Carcinoma Hepatocelular**. São Paulo: Albert Einstein, 2021.
- BRASIL. **Guia para o uso de Hemocomponentes**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- CARVALHO, A.; MACEDO, G.; MARINHA, R. T. **Carcinoma hepatocelular uma década 2007-2017**. Lisboa: Permanyer Portugal, 1 - 162 p, 2017.
- CHEDID, M. F.; KRUEL, C. R. P.; PINTO, M. A.; FILHO, T. J. M. G.; LEIPNITZ, L.; KRUEL, C. D. P.; SCAFFARO, L. A.; CHEDID, A. D. HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND

OPERATIVE MANAGEMENT. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 272–278, 2017.

CHEN, W.; CHIANG, C. L.; DAWSON, L. A. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer. **Chinese Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, p. 9-9, 2021.

CHENG, Y.; LIU, B.; NIU, H.; WANG, Z.; XIA, S.; LI, H. Value of anti-p53 antibody as a biomarker for hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis. **Medicine**, Baltimore, v. 99, n. 34, 2020.

CORAL, G. P.; BRANCO, F.; MEURER, R.; MARCÃO, P. S.; FONTES, P. R. O.; MATTOS, A. A. Results of immunohistochemistry in the differential diagnosis of early hepatocellular carcinoma and nodules with high-grade dysplasia in patients with cirrhosis. **Arquivo Gastroenterol**, v. 58, n. 1, 2021.

CRISSIEN, A. M.; FRENETTE, C. Current management of hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 10, 2014.

CUNHA, G. M.; SIRLIN, C. B.; FOWLER, K. J. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: LI-RADS. **Chinese Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, 2021.

DORNELES, B. L.; BIRRER, C. A.; SIQUEIRA, R. C.; CORRÊA, S. C.; SHIMITES, P. G.; MARCOLINO, A. I. P. Validação do processamento de e sangue total para obtenção de e concentrado de hemácias desleucocitados no hemocentro regional de Santa Maria. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, S. 1, 2021.

EL DIKA, I.; MAKKI, I.; ALFA, G. K. A. Hepatocellular carcinoma, novel therapies on the horizon. **Chinese Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, p. 12-12, 2020.

ESPINDOLA, S.; NASCIMENTO, K. C.; KNIHS, N. S.; ALVAREZ, A. G.; SEBOLD, L. F.; PAIN, S. M. S. Segurança do paciente no intraoperatório do transplante hepático: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 33, n. 1, p. 1-9, mar. 2020.

FALCON, M. M. *et al.* **Gastroenterologia e Hepatologia**. Freitas, G.B.L. et al. Irati: Pasteur, 1 livro digital; 217 p.; ed. III; il, 2023.

FAN, B.; ZHANG, Y.; GUO, S. Imaging Diagnosis of Primary Liver Cancer Using Magnetic Resonance Dilated Weighted Imaging and the Treatment Effect of Sorafenib. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2022, p. 1-12, 2022.

FRANCO, J. V. J.; AZEVEDO, I. O. N.; NASSIF, T. M.; GARCIA, M. C.; LEAL, K. B. C. P. Câncer de fígado: uma revisão de literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 8, p. 3296-3304, 2024.



FREITAS, E. E. *et al.* Carcinoma hepatocelular. REIS, A. O. M. Avanços no diagnóstico e tratamento de neoplasias: uma abordagem atualizada. **Pasteur**, cap. 1, p. 1-11, 2024.

FREITAS, A. C. T.; SHIGUIHARA, R. S.; MONTEIRO, R. T.; PAZETO, T. L.; COELHO, J. C. U. Comparative study on liver transplantation with and without hepatocellular carcinoma with cirrhosis: analysis of meld, waiting time and survival. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, São Paulo**, v. 29, n. 1, p. 21-25, 2016.

GARZA, L. E. C. *et al.* II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular. Parte I: Epidemiología y diagnóstico. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 87, n. 2, p. 216-234, 2022.

GIESTAS, S.; GIESTAS, A.; AGOSTINHO, C. Doença hepática e diabetes mellitus – uma relação bi-direcional. **Revista Portuguesa de Diabetes**, 2015.

GUIMARÃES, L. B.; BEZERRA, A. C. W.; MOREIRA, T. V.; COSTA, V. G. D.; COELHO, C. R. C.; FERREIRA, A. M. D.; FREITAS, V. L. S.; MARTIN, A. H. G. Diferenças, indicações e complicações das técnicas de Hepatectomia aberta e minimamente invasiva por videolaparoscopia em pacientes com câncer hepático / Differences, indications and complications of open and minimally invasive Hepatectomy techniques by laparoscopy in patients with liver cancer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 11468-11480, 2022.

HERMAN, P.; LOPES, F. L. M.; KRUGER, J. A. P.; FONSECA, G. M.; JEISMANN, V. B.; COELHO, F. F. Is resection of hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation worthwhile? a single center experience. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 3, p. 169-174, 2016.

HUANG, J. *et al.* Disease Burden, Risk Factors, and Recent Trends of Liver Cancer: A Global Country-Level Analysis. **Liver Cancer**, v. 10, n. 4, p. 330–345, 2021.

HUANG, S.; JIANG, F.; WANG, Y.; YU, Y.; REN, S.; WANG, X.; YIN, P.; LOU, J. Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA-II in Chinese hepatocellular carcinoma patients. **Sage Journals**, 2017.

HUEZO, M. S. G.; ÁVILA, J. F. S. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 79, n. 4, p. 250-262, 2014.

KASBURG, S. N.; NEVES, F. B.; LEITE, R. DA C.; CARDOSO, M. R. N. DE F.; NEVES, L. M. C. Transfusão consciente de hemoderivados: revisão sistemática dos fatores indicativos do gatilho para a infusão dos componentes sanguíneos. **Journal Archives of Health**, v. 5, n. 3, p. e1682, 2024.

KIM D. Y. *et al.* Utility of combining PIVKA-II and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region. **Clinical and molecular hepatology**, 2023.

LEITE, A. F. M. As poderosas “lentes” da ressonância magnética no diagnóstico de nódulos hepáticos em pacientes cirróticos: o diagnóstico de carcinoma hepatocelular sem necessidade de confirmação histopatológica – fato! **Radiol. Bras.**, 2017.

LU, Q.; LI, J.; LV, C.; WANG, X.; CAO, S. Comparison of diagnostic accuracy of Midkine and AFP for detecting hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Bioscience Reports**, v. 40, ed. 3, 2020.

MACIAS, R. I. *et al.* Impact of aging on primary liver cancer: epidemiology, pathogenesis and therapeutics. **Aging**, v. 13, n. 19, p. 23416-23434, 2021.

MAGALHÃES, A. L. P.; GOETZE, B. S.; MENDES, L. I. O.; NOBRE, P. K. M.; KNIHS, N. S.; SILVA, E. L. Atendimento hemoterápico no transplante hepático: scoping review / Cuidados hemoterápicos no transplante de fígado: scoping review. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 3, p. 19351-19368, 2022.

MARINHO, D. S.; FERNANDES, C. R.; FILHO, J. A. R.; JÚNIOR, J. O. C. A.; NASCIMENTO, J. C. R. Mecanismos de Coagulopatia no transplante de fígado. **Brazilian Journal of Transplantation**, v. 21, n. 1, p. 18-28, 2018.

MONTE, L. E. F. *et al.* Associação Entre a Hepatite B e C com o Carcinoma Hepatocelular: Uma Revisão de Literatura. **Revista UNINGÁ Journal**, v. 58, eU3954, 2021.

MURPHY, M. J.; SRIVASTAVA, R.; DEANS, K. **Bioquímica Clínica**. 6. ed. São Paulo: Elsevier Editora, p. 55, ISBN 978-85-352-9274-9, 2019.

PERIN, N. M. M. Avaliação laboratorial do fígado. **Sociedade Catarinense de Pesquisa**, p. 1-3, 2021.

REIG, M. *et al.* Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. **Medicina Clínica**, v. 156, n. 9, p. 463.e1-463.e30, 2021.

REIS, J. *et al.* Abordagem clínica da cirrose hepática: protocolos de atuação. **Serviço de Gastrenterologia do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca**, p. 1-52, 2018.

RODRIGUES, V. S. S.; PINHEIRO, A. L. E. S.; SALVADOR, A. C. A.; ARNDT, C. G.; FORNERO, L. C. M.; LOCH, M. A. L.; PASCOTTO, S. L. Manejo clínico e tratamento cirúrgico do carcinoma hepatocelular: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 7, 2021.

RUMGAY, H.; ARNOLD, M.; FERLAY, J.; LESI, O.; CABASAG, C. J.; VIGNAT, J.; LAVERSANNE, M.; MCGLYNN, K. A. Soerjomataram, I. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. **Journal of Hepatology**, v. 77, n. 6, p. 1598-1606, 2022.

SCHLAGETER, M.; TERRACCIANO, L. M.; D'ANGELO, S.; SORRENTINO, P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 43, p. 15955-15955, 2014.

SINGAL A. G.; LAMPERTICO P.; NAHON P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. **Journal of Hepatology**, v. 72, n. 2, p. 250-261, 2020.

SILVA, E. L.; MOREIRA, F. S. A.; MARINHO, D. S.; BRASIL, I. R. C. Perfil transfusional dos cem primeiros pacientes submetidos a transplante hepático em Fortaleza. **Revista Sobecc**, v. 21, n. 3, p. 132-139, 2016.

SORIA, A. G. Marcadores tumorales séricos en carcinoma hepatocelular. **Revista Bioquímica Y Patología Clínica**, v. 82, n. 2, p. 36-44, 2021.

TIJERA, F. H. L. Fisiopatología y mecanismos inmuno-oncogénicos del carcinoma hepatocelular. *In*: GARZA, L. E. C. **México: Asociación Mexicana de Hepatología**. Cap. 2, p. 23-26. 2022.

WANG, H.; LU, Z.; ZHAO, X. Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, 2019.

WANG, Z.; PEI, Y.; LI, W.; ZHANG, J.; LIU J. Clinical value of AKR1B10 in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta- analysis. **Plos One**, v. 17, n. 12, 2022.

XU, L.; CHEN, L.; ZHANG, B.; LIU, Z.; LIU, Q.; LIANG, H.; CHEN, Y.; CHEN, X.; LENG, C.; ZHANG, B. Alkaline phosphatase combined with γ -glutamyl transferase is an independent predictor of prognosis of hepatocellular carcinoma patients receiving programmed death-1 inhibitors. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023.

YU X. C.; LIU J. B.; TANG Q. H.; DIAO X.; FAN Q. Y.; HUANG Z. Y.; TANG X. M.; LI S.; CAO Y. F.; MA Y. S.; FU D. Recent trends in the incidence and survival of stage I liver cancer: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 2784-2794, 2022.

ZHU, X.; WU, X.; FENG, L.; LI, J.; LIU, P.; TIAN, G.; LI, Y.; ZHAO, G. Prognostic significance of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio in hepatocellular carcinoma patients receiving combined thermal ablation and transarterial chemoembolization therapy. **BMC Cancer**, v. 23, n. 1, 2023.

1 Graduação em Biomedicina / Aracaju- SE
E-mail: gabriel.cruz97@souunit.com.br

2 Graduação em Biomedicina / Aracaju- SE
E-mail: Rafael.argolo@souunit.com.br

3 Mestre em Biotecnologia Industrial- Universidade Tiradente/ Aracaju- SE
E-mail: igor.vbrandao@souunit.com.br

Recebimento: 17/12/2024

Avaliação: 30/1/2025

Aceite: 27/1/2025



Como Citar

Cruz, G., & Castor, R. A. M. CARCINOMA HEPATOCELULAR: DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO POR MEIO DE BIOMARCADORES E O PAPEL DO BANCO DE SANGUE NO TRATAMENTO. **Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde - UNIT - SERGIPE**, 9(1), 86–108. <https://doi.org/10.17564/2316-3151.2025v9n1p86-108>



<https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas>

** Uma publicação exclusiva para alunos de graduação dos cursos de ciências biológicas e da saúde da Universidade Tiradentes



Este trabalho está licenciado sob uma licença Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Unit UNIVERSIDADE
TIRADENTES

EDITORA UNIVERSITÁRIA
TIRADENTES

**cadernos de
graduação**
ciências biológicas e da saúde