ALINE LOPES CHAGAS

**Avaliação da recidiva do carcinoma
hepatocelular em pacientes submetidos a
transplante de fígado no Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Flair José Carrilho

São Paulo

2017

*“De tudo ficaram três coisas...
A certeza de que estamos começando...
A certeza de que é preciso continuar...
A certeza de que podemos ser interrompidos
antes de terminar...
Façamos da interrupção um caminho novo...
Da queda, um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro.”*
(Fernando Sabino)

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista

a minha mãe, Margarida (*in memoriam*) que, com seu amor infinito, fez de mim quem sou e me ensinou a buscar a felicidade nas pequenas coisas;

a minha filha, Ana Luiza, minha grande razão de existir e minha motivação diária para me tornar uma pessoa melhor e ir além;

ao meu esposo, Ricardo, meu companheiro, meu amigo, meu amor;

a minha família, a Família Lopes, que sempre me deu todo apoio e me fez crescer cercada de amor e alegria.

AGRADECIMENTOS

Este projeto de pesquisa é fruto do trabalho de várias equipes de transplante de fígado do Brasil, que apesar de todas as dificuldades enfrentadas, lutam para oferecer aos pacientes com carcinoma hepatocelular o melhor tratamento possível.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, meu orientador, por ter acreditado e confiado no meu trabalho ao longo desses anos e pelo seu incentivo ao longo da minha carreira científica.

Aos pesquisadores dos 13 grupos de transplante participantes desse estudo. Cada um de vocês foi essencial para tornar esse grande projeto realidade. Em especial, gostaria de agradecer aos idealizadores do “Estudo Multicêntrico Brasileiro de Transplante Hepático e Carcinoma Hepatocelular”, Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque, Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva, Prof. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva e Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos, que confiaram a mim a grande responsabilidade de reunir esses dados e coordenar esse estudo.

À amiga Luciana Kikuchi, que esteve sempre junto comigo, nos meus primeiros passos dentro do Grupo de Nódulos Hepáticos do HCFMUSP, até a formação do Serviço de Hepatologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Esse estudo também é fruto do trabalho do nosso grupo, ao longo desses anos. Sempre vou levar seu exemplo como profissional e pesquisadora comigo.

Às minhas colegas de grupo e companheiras de jornada Regiane Alencar, Cláudia Tani, Priscila Brizolla e Cinira Camargo, por toda dedicação e amor no cuidado aos nossos pacientes e pelo apoio diário, essencial para que pudesse levar a frente este projeto.

Ao Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, uma das pessoas mais brilhantes que conheci, tanto como pesquisador quanto como ser humano. Obrigada por sempre me apoiar nos meus projetos de pesquisa e me incentivar na minha trajetória. Suas críticas e sugestões foram essenciais para essa tese.

A toda equipe do Serviço de Cirurgia e Transplante de Fígado do HCFMUSP por todos esses anos que trabalhamos juntos e por toda dedicação no atendimento dos pacientes transplantados de fígado. Em especial à Dorotéia da Silva Freitas, Adriana Cortez Rizzon e Valdecy Miranda Barbosa, pela ajuda na coleta dos dados da nossa instituição para esse trabalho.

Ao Márcio Augusto Diniz, responsável pela análise estatística deste trabalho.

À Vilma, Fabiana e Fátima, secretárias do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP por todo apoio, ao longo desses anos, nesse e em outros projetos.

À minha madrinha e segunda mãe, Ângela Maria Lima Lopes, por seu amor de mãe e companheirismo de irmã. Obrigada por fazer com tanto carinho e cuidado a revisão ortográfica dessa tese.

À minha amiga, irmã e comadre, Andreia Silva Evangelista, pelo seu apoio incondicional e amizade e por estar sempre ao meu lado, em todos os momentos, me estimulando e me fazendo acreditar que seria possível. Obrigada pelos vários conselhos e sugestões que tornaram essa tese mais rica.

A elaboração de qualquer projeto também só se torna possível com a participação de pessoas que, mesmo sem perceberem, colaboraram na amizade, companheirismo e apoio que ofereceram ao longo dessa jornada. Assim, não poderia deixar de agradecer:

À Dra. Marta Mitiko Deguti e ao Prof. Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado, pelo exemplo de dedicação ao paciente, ética e amor à medicina. Vocês sempre foram minha referência na área de Hepatologia.

A todos os colegas da Divisão de Gastroenterologia Clínica e Hepatologia do HCFMUSP pelo companheirismo ao longo de tantos anos.

A toda equipe da Radiologia do HCFMUSP, em especial ao Prof.Dr. Manoel de Souza Rocha e Dr. Roberto Blasbalg, pela generosidade em compartilharem comigo o seu conhecimento. Devo a vocês tudo que sei na área de imagem de nódulos hepáticos e carcinoma hepatocelular.

A todos que fazem parte da equipe multidisciplinar do *São Paulo Clínicas Liver Cancer Group* pela parceria e aprendizado diário e por oferecer aos nossos pacientes com carcinoma hepatocelular o melhor atendimento possível.

À minha “família paulistana”, Samira, Vanessa, Evandra, Fabrício, Valdinélia, Débora, Michele, Abner e Rafael. Sem a presença de vocês ao meu lado, viver em São Paulo, ao longo desses 14 anos, seria impossível.

À minha irmã Gabriela e meus irmãos Bernardo e Ângelo, por estarem ao meu lado, alegrando minha vida, desde sempre.

A toda minha família por seu amor e apoio, ao longo da minha vida.

À minha sogra, Veronice Maria de Araújo, por todo carinho e por me substituir, nos vários momentos em que precisei me ausentar para concluir esse projeto e à Família Araújo, por ter me acolhido, verdadeiramente, como parte da família.

Às irmãs que a vida me deu a felicidade de encontrar, Adriana, Thaíse e Karine, por, mesmo distantes, me apoiarem sempre com sua amizade.

Ao meu pai, que foi o primeiro que me incentivou a abraçar essa profissão tão linda, que é a medicina.

Ao meu esposo, Ricardo, por todo seu companheirismo e amor e minha filha Ana Luiza, por encher minha vida de alegria.

Aos meus pacientes, com quem aprendo, a cada dia, a ser uma médica e um ser humano melhor.

O Prof. Juan Rodés, de Barcelona, recitava uma frase, que resume o espírito desse projeto:

“Se você quer ir rápido, vá sozinho. Se você quer ir longe, vá acompanhado.”

(Provérbio africano)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia e fatores de risco do carcinoma hepatocelular	2
1.2 Estadiamento e tratamento do carcinoma hepatocelular	6
1.2.1 Carcinoma hepatocelular Muito Precoce (BCLC 0)	8
1.2.2 Carcinoma hepatocelular Precoce (BCLC A)	8
1.2.3 Carcinoma hepatocelular Intermediário (BCLC B)	9
1.2.4 Carcinoma hepatocelular Avançado (BCLC C)	10
1.2.5 Carcinoma hepatocelular Terminal (BCLC D)	10
1.3 Transplante hepático e carcinoma hepatocelular	11
1.3.1 História do transplante hepático no carcinoma hepatocelular	11
1.4 Fatores relacionados com sobrevida e recidiva tumoral no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular	15
1.4.1 Fatores pré-operatórios relacionados com sobrevida e recidiva do tumoral pós-transplante	16
1.4.1.1 Seleção de pacientes para transplante	16
1.4.1.2 Combinação de parâmetros morfológicos e parâmetros que refletem o comportamento biológico do tumor	20
1.4.1.3 Tratamento do carcinoma hepatocelular pré-transplante e avaliação de resposta ao tratamento	22
1.4.2 Fatores do intra-operatório relacionados com sobrevida e recidiva tumoral pós-transplante	24
1.4.3 Fatores do pós-operatório relacionados com sobrevida e recidiva tumoral pós-transplante	24
1.5 Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante	26
1.6 Transplante hepático por carcinoma hepatocelular no Brasil	27

1.7 Justificativa.....	30
2 OBJETIVOS.....	32
2.1 Objetivo geral	33
2.2 Objetivos secundários	33
3 MÉTODOS.....	34
3.1 Aspectos éticos	35
3.2 Desenho do estudo	35
3.3 Casuística.....	36
3.3.1 Critérios de inclusão	37
3.3.2 Critérios de exclusão	37
3.4 Obtenção de dados	38
3.4.1 Variáveis clínicas e laboratoriais.....	38
3.4.2 Variáveis relacionadas ao transplante	38
3.4.3 Variáveis relacionadas com o diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular pré-transplante.....	39
3.4.4 Variáveis anatomopatológicas	40
3.4.5 Variáveis relacionadas à recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante.....	40
3.4.6 Evolução pós-transplante e sobrevida.....	41
3.5 Desfechos.....	42
3.5.1 Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante	42
3.5.2 Fatores de risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante	43
3.5.3 Sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático com carcinoma hepatocelular.....	43
3.6 Análise estatística.....	44
4 RESULTADOS.....	45
4.1 Casuística.....	46
4.2 Características clínicas e demográficas	48
4.3 Características do carcinoma hepatocelular pré-transplante.....	50
4.4 Análise do explante	54
4.5 Sobrevida e evolução pós-transplante	56
4.6 Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante	59
4.7 Fatores de risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós- transplante.....	62

4.7.1	Variáveis pré-transplante e risco de recidiva do carcinoma hepatocelular.....	62
4.7.1.1	Variáveis clínicas e demográficas	62
4.7.1.2	Estadiamento tumoral pré-transplante.....	67
4.7.1.3	Tempo de lista e tratamento do carcinoma hepatocelular pré-transplante.....	71
4.7.1.4	Alfa-fetoproteína e risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante.....	74
4.7.1.5	Variáveis pré-transplante e recidiva – Regressões Simples e Múltipla de Cox	81
4.7.2	Variáveis pós-transplante e risco de recidiva do carcinoma hepatocelular.....	85
4.7.2.1	Variáveis pós-transplante e recidiva – Regressões Simples e Múltipla de Cox	94
4.8	Análise comparativa dos Critérios de Milão e Critério de Milão Brasil	97
4.9	Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante e sobrevida.....	99
4.10	Fatores prognósticos de sobrevida no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular	104
4.10.1	Variáveis pré-transplante e sobrevida – Regressões Simples e Múltipla de Cox	104
4.10.2	Variáveis pós-transplante e sobrevida – Regressões Simples e Múltipla de Cox	108
6	DISCUSSÃO.....	111
6.1	Visão geral do estudo, descrição da casuística e distribuição por regiões.....	112
6.2	Sobrevida global e causas de óbito.....	113
6.3	Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante – Caracterização clínica, tratamento e fatores relacionados a sobrevida pós-recidiva.....	115
6.4	Impacto das características clínicas e demográficas na sobrevida e sobrevida livre de recidiva.....	121
6.5	Tempo de espera em lista, tratamento do carcinoma hepatocelular pré-transplante e “Down-staging”- Impacto na evolução pós-transplante	124
6.6	Correlação entre os níveis séricos de alfa-feto proteína pré-transplante e a sobrevida e sobrevida livre de recidiva	134

6.7	Estadiamento tumoral pré e pós-transplante e impacto na recidiva e sobrevida – Critérios de Milão e Critérios de Milão Brasil	140
6.8	Impacto dos achados anatomopatológicos na recidiva e sobrevida.....	145
6.9	Fatores prognósticos de recidiva e sobrevida do carcinoma hepatocelular pós-transplante – Regressões Simples e Múltipla de Cox	148
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	150
8	CONCLUSÕES.....	155
9	ANEXOS	157
	Anexo A – Relação de grupos de transplante hepático participantes do estudo.....	158
	Anexo B – Questionário do estudo	160
	Anexo C – Avaliação dos fatores preditivos de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante utilizando "dados incompletos"	164
	Anexo D – Fatores prognósticos de sobrevida no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular	169
	Anexo E – Fatores prognósticos de recidiva e sobrevida no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular utilizando a AFP pré-transplante	197
9	REFERÊNCIAS	201

LISTAS

ABREVIATURAS

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AFB1	aflatoxina B1
AFP	alfa-fetoproteína
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer group</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	carcinoma hepatocelular
CHILD	Child-Pugh
CIR	ressecção cirúrgica
cm	centímetro
CM	Critérios de Milão
CMB	Critérios de Milão Brasil
DAAs	drogas de ação antiviral direta
DCP	Des- γ -carboxiprotrombina
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM	diabetes mellitus
DP	desvio padrão
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
ELTR	<i>European Liver Transplant Registry</i>
EUA	Estados Unidos da América
F-FDG-PET	<i>F-18 fluoro-2-deoxy-d-glucose pósitron emission topography</i>
g/dia	gramas por dia
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HFE	gene da hemocromatose
HH	hemocromatose hereditária
IC	Intervalo de Confiança

ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICs	inibidores de calcineurina
IV	Invasão Vascular
IMTOR	inibidores de mTOR (<i>mammalian target of rapamycin inhibitors</i>)
MELD	<i>Model for End stage Liver Disease</i>
mm	milímetro
mRECIST	RECIST modificado (<i>modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
ng/ml	nanogramas por mililitro
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>
PAF	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
PEI	injeção percutânea de etanol (<i>Percutaneous Ethanol Injection</i>)
pmp	por milhão de população
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RFA	ablação por radiofrequência (<i>Radiofrequency Ablation</i>)
RM	ressonância magnética
RR	razão de risco
RVS	resposta virológica sustentada
SBRT	<i>Stereotatic Body Radiation Therapy</i>
SLR	sobrevida livre de recidiva
SPLIT	fígado bipartido
TACE	embolização transarterial (<i>TransArterial ChemoEmbolisation</i>)
TAE	quimioembolização transarterial (<i>TransArterial Embolisation</i>)
TC	tomografia computadorizada
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
TX	transplante hepático
US	ultrassonografia

UCSF	Universidade da Califórnia, São Francisco (<i>University of California, San Francisco</i>)
UCLA	Universidade da Califórnia, Los Angeles (<i>University of California, Los Angeles</i>)
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C
Y^{90}	ítrio-90

FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição das etiologias associadas ao carcinoma hepatocelular no “Estudo Multicêntrico Nacional de Carcinoma Hepatocelular” ¹⁰	6
Figura 2 -	Algoritmo para estadiamento e tratamento do carcinoma hepatocelular segundo as recomendações do BCLC ¹⁹	7
Figura 3 -	Critérios de Milão Brasil (CMB).....	28
Figura 4 -	Número de transplantes hepáticos (geral e em pacientes com CHC) realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP no período de 2002-2016.....	29
Figura 5 -	Relação de grupos de transplante de fígado participantes do estudo de acordo com o estado de origem	36
Figura 6 -	Fluxograma de pacientes incluídos no estudo.....	47
Figura 7 -	Tempo de espera em lista de transplante hepático de acordo com a região do Brasil.	50
Figura 8 -	Curva de sobrevida global dos pacientes transplantados com diagnóstico de carcinoma hepatocelular no Brasil	56
Figura 9 -	Curva de sobrevida global dos pacientes transplantados com diagnóstico de carcinoma hepatocelular no Brasil excluindo os óbitos até 30 dias.....	57
Figura 10 -	Curva de sobrevida livre de recidiva dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular no Brasil.....	59
Figura 11 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a idade do paciente no momento do transplante.	63
Figura 12 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o sexo.	63
Figura 13 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a etiologia da hepatopatia.....	64
Figura 14 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o escore de Child-Pugh ¹⁷ no momento da inclusão em lista de transplante	64

Figura 15 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o MELD ¹⁸ no momento da inclusão em lista de transplante	65
Figura 16 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o motivo de inclusão em lista de transplante	66
Figura 17 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a inclusão em lista de transplante por “Down-staging”	66
Figura 18 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com: A) Número de nódulos no diagnóstico. B) Tamanho do maior nódulo no diagnóstico.....	68
Figura 19 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão (CM) no diagnóstico.....	69
Figura 20 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão (CM) e Critérios de Milão Brasil (CMB) no diagnóstico.....	70
Figura 21 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão Brasil (CMB) no diagnóstico.....	70
Figura 22 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o tempo de espera em lista de transplante	71
Figura 23 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a realização ou não de “tratamento ponte” para o carcinoma hepatocelular pré-transplante (A) e de acordo com o tipo de tratamento realizado (B).	72
Figura 24 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a resposta radiológica ao tratamento realizado para o carcinoma hepatocelular pré-transplante pelos Critérios de mRECIST ³⁰	73
Figura 25 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico.....	74
Figura 26 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico: A) AFP ≤ 400 ng/ml versus AFP > 400 ng/ml; B) AFP ≤ 1.000 ng/ml versus AFP > 1.000 ng/ml	75
Figura 27 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico: A) AFP ≤ 100 ng/ml versus AFP > 100 ng/ml; B) AFP ≤ 200 ng/ml versus AFP > 200 ng/ml	76

Figura 28 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante.....	77
Figura 29 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante: A) AFP $\leq$ 400 ng/ml versus AFP > 400 ng/ml; B) AFP $\leq$ 1.000 ng/ml versus AFP > 1.000 ng/m.....	78
Figura 30 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante: A) AFP $\leq$ 100 ng/ml versus AFP > 100 ng/ml; B) AFP $\leq$ 200ng/ml versus AFP > 200 ng/ml.....	79
Figura 31 -	Ponto de corte da AFP no momento do diagnóstico do CHC em relação à sobrevida livre de recidiva	80
Figura 32 -	Ponto de corte da AFP pré-transplante em relação à sobrevida livre de recidiva	80
Figura 33 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o número de nódulos no explante.....	86
Figura 34 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o tamanho do maior nódulo no explante.....	86
Figura 35 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o grau de diferenciação tumoral no explante	87
Figura 36 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a presença de invasão vascular no explante	89
Figura 37 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o tipo de invasão vascular no explante.....	89
Figura 38 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a presença de nódulos satélites no explante	90
Figura 39 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão (CM) no explante	91
Figura 40 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão (CM) e Critérios de Milão Brasil (CMB) no explante	92
Figura 41 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão Brasil (CMB) no explante	92
Figura 42 -	Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a imunossupressão pós-transplante	93

Figura 43 -	Comparação entre o estadiamento utilizando os Critérios de Milão Brasil com o estadiamento utilizando os Critérios de Milão, no diagnóstico (A) e no explante (B), através do índice IDI (Integrated Discrimination Index) e suas variantes - M1, M2 e M3.	98
Figura 44 -	Curva de sobrevida global pós-recidiva dos pacientes transplantados que apresentaram recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante.....	99
Figura 45 -	Curva de sobrevida dos pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de acordo com o nível sérico da AFP.....	101
Figura 46 -	Curva de sobrevida dos pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico da recidiva: AFP $\leq$ 1.000 ng/ml versus AFP >1.000ng/ml.....	101
Figura 47 -	Curva de sobrevida dos pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de acordo com a localização da recidiva.....	103
Figura 48 -	Curva de sobrevida dos pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de acordo com a realização de tratamento para recidiva	103

TABELAS

Tabela 1 -	Resumo dos primeiros sete transplantes de fígado realizados no mundo.....	12
Tabela 2 -	Estudos iniciais de transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepatocelular	13
Tabela 3 -	Resultados do transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepatocelular adotando-se critérios restritivos	14
Tabela 4 -	CrITÉRIOS de Milão e critérios expandidos de seleção de pacientes com carcinoma hepatocelular para transplante hepático	17
Tabela 5 -	CrITÉRIOS de seleção e sistemas de priorização para transplante hepático em alguns países do mundo.....	19
Tabela 6 -	CrITÉRIOS de seleção para transplante hepático combinando marcadores biológicos e morfológicos	21
Tabela 7 -	Características clínicas e demográficas dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular.....	49
Tabela 8 -	Características clínicas e radiológicas do carcinoma hepatocelular pré-transplante	53
Tabela 9 -	Características anatomopatológicas do explante	55
Tabela 10 -	Causas de óbito nos pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular.....	58
Tabela 11 -	Características da recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de fígado	61
Tabela 12 -	Análise univariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular	82
Tabela 13 -	Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular	83
Tabela 14 -	Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os CrITÉRIOS de Milão	84
Tabela 15 -	Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os CrITÉRIOS de Milão Brasil.....	84

Tabela 16 -	Análise univariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante	94
Tabela 17 -	Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante	95
Tabela 18 -	Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão	95
Tabela 19 -	Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão Brasil	96
Tabela 20 -	Análise univariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante	105
Tabela 21 -	Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante	106
Tabela 22 -	Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante considerando os Critérios de Milão no diagnóstico.....	107
Tabela 23 -	Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante considerando os Critérios de Milão Brasil no diagnóstico.....	107
Tabela 24 -	Análise univariada de fatores prognósticos no explante de sobrevida	108
Tabela 25 -	Análise multivariada de fatores prognósticos no explante de sobrevida considerando os Critérios de Milão	109
Tabela 26 -	Análise multivariada de fatores prognósticos no explante de sobrevida considerando os Critérios de Milão Brasil	109
Tabela 27 -	Análise multivariada de fatores prognósticos no explante de sobrevida considerando número de nódulos e tamanho do maior nódulo	110

RESUMO

Chagas AL. *Avaliação da recidiva do carcinoma hepatocelular em pacientes submetidos a transplante de fígado no Brasil* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O transplante (TX) de fígado corresponde ao tratamento de escolha em pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) precoce irresssecável. A recidiva do CHC pós-transplante, entretanto, ainda apresenta impacto na sobrevida dos pacientes transplantados com este tumor. As taxas de recidiva, nos estudos mais recentes, variam de 8 a 20%. O tamanho e número de nódulos, a presença de invasão vascular e de nódulos satélites no explante, são fatores de risco relacionados à recidiva tumoral pós-transplante. No Brasil, observamos um crescimento importante do número de transplantes de fígado, inclusive por CHC. Entretanto, existem poucos estudos nacionais analisando os resultados do transplante hepático por CHC. Os objetivos do nosso estudo foram analisar as características demográficas, clínicas e a evolução dos pacientes submetidos a transplante hepático com CHC no Brasil, avaliando os fatores prognósticos relacionados com a recidiva do CHC pós-transplante e sobrevida e estudar o desempenho dos critérios de seleção para transplante utilizados no nosso país, os “Critérios de Milão Brasil” (CMB). **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, para analisar os resultados do transplante de fígado em pacientes com CHC, após a implantação do sistema MELD. Foram incluídos 1.119 pacientes transplantados com CHC, de 07/2006 até 07/2015, em 13 centros de transplante, no Brasil. Características clínicas, demográficas, exames laboratoriais e de imagem e dados anatomopatológicos, foram retrospectivamente analisados e correlacionados com a sobrevida e recidiva do CHC pós-transplante. **RESULTADOS:** A maioria dos pacientes era do sexo masculino (81%), com uma idade média no TX de 58 anos. A etiologia mais associada ao tumor foi a Hepatite C (VHC), presente em 60% dos casos. O tempo médio de espera em lista foi de 9,8 meses. Setenta e oito pacientes (8%) foram incluídos por “Down-staging”. Nos exames de imagem do diagnóstico, a maioria dos casos (67%) apresentava um nódulo, com tamanho médio de 30 mm; 85% estavam dentro dos Critérios de Milão (CM), 8% fora dos CM, mas dentro dos “Critérios de Milão Brasil” (CMB) e 7% fora de ambos os critérios. O tratamento do CHC em lista foi realizado em 67% dos pacientes. Na análise do explante, 44% apresentavam tumor uninodular, com tamanho médio de 26 mm e a maioria (71%) tinha CHC moderadamente diferenciado. A invasão vascular foi observada em 26% dos casos e nódulos satélites em 22%. No explante, 70% dos pacientes estavam dentro dos CM, 20,5% fora dos CM, mas dentro dos CMB e 9,5% fora de ambos os critérios. A sobrevida global foi de 79% em 1 ano, 72,5% em 3 anos e 63%, em 5 anos, com um tempo médio de seguimento de 28 meses. Excluindo os pacientes que foram a óbito no pós-operatório (< 30 dias pós-transplante), a sobrevida global foi

de 89% em 1 ano e 75%, em 5 anos. A recidiva do CHC pós-TX ocorreu em 8% (86/1.119) dos casos, em um tempo médio de 12 meses. A sobrevida livre de recidiva (SLR) foi de 94,4% em 1 ano e 88,3%, em 5 anos. A recidiva do CHC foi extra-hepática em 55% dos casos, hepática em 27% e hepática e extra-hepática em 18%. Os pacientes transplantados que evoluíram com recidiva tumoral apresentaram alta mortalidade, com uma sobrevida em 1 ano de 34% e em 5 anos de 13%. Em relação aos fatores prognósticos, os pacientes transplantados dentro dos Critérios de Milão apresentaram melhor sobrevida e SLR quando comparados aos pacientes transplantados fora dos CM, mas dentro dos CMB, tanto quando analisamos os dados do diagnóstico, quanto através da análise do explante. Os pacientes transplantados após realização de “Down-staging” apresentaram taxas de recidiva e sobrevida semelhantes aos pacientes transplantados sem “Down-staging”. Os níveis séricos elevados de alfa-fetoproteína (AFP) foram um fator prognóstico importante de sobrevida e recidiva tumoral. Os melhores pontos de corte de AFP encontrados para avaliação do risco de recidiva e sobrevida foram: AFP > 400 ng/ml, no momento do diagnóstico e AFP > 200 ng/ml pré-transplante. Realizamos, também, uma comparação dos “Critérios de Milão Brasil” com os Critérios de Milão, através do índice IDI (Integrated Discrimination Index) e os CMB apresentaram performance inferior aos CM, na capacidade de classificar corretamente os pacientes em relação ao risco de recidiva tumoral. Os níveis séricos elevados de AFP, o estágio fora dos Critérios de Milão no momento do diagnóstico e no explante e a presença e invasão vascular no explante, foram fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-transplante e pior sobrevida. A idade > 60 anos e a etiologia da hepatopatia (VHC), também foram fatores prognósticos negativos de sobrevida. **CONCLUSÕES:** A presença de recidiva tumoral teve grande impacto na sobrevida do paciente transplantado com CHC. O estadiamento tumoral no diagnóstico e no explante, avaliado através dos Critérios de Milão, os níveis séricos elevados de AFP e a presença de invasão vascular no explante foram fatores prognósticos importantes de recidiva do CHC pós-transplante e sobrevida. Os pacientes transplantados após “Down-staging” apresentaram evolução pós-transplante semelhante a dos pacientes transplantados sem “Down-staging”. Os pacientes transplantados fora dos CM, mas dentro dos CMB, apresentaram pior sobrevida, quando comparados aos pacientes dentro dos CM. Os CMB apresentaram desempenho inferior aos CM na capacidade de classificar corretamente os pacientes em relação ao risco de recidiva tumoral.

Descritores: carcinoma hepatocelular; transplante hepático; recidiva; prognóstico; análise de sobrevida; neoplasias hepáticas.

SUMMARY

Chagas AL. *Recurrence of hepatocellular carcinoma assessment in patients submitted to liver transplantation in Brazil* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: Liver transplantation (LT) is the treatment of choice for patients with cirrhosis and unresectable early hepatocellular carcinoma (HCC). HCC post-transplant recurrence, however, still has an impact on survival. In recent studies, the incidence of HCC recurrence after transplantation ranged from 8% to 20%. Tumor number, size, vascular invasion and satellite nodules have emerged as risk factors for HCC recurrence. In Brazil, in the last decade, we observed a significant increase in the number of liver transplants performed, including in patients with HCC. However, there are few national studies analyzing the results of liver transplantation for HCC. The aim of this multicentric study was to analyze the demographic characteristics, clinical features and outcomes of patients submitted to liver transplantation with HCC in Brazil, evaluate prognostic factors related to HCC post-transplant recurrence and survival, and study the performance of the national selection criteria for liver transplantation, the "Brazilian Milan Criteria" (BMC). **METHODS:** We conducted a national, multicentric, retrospective study to analyze the results of liver transplantation in patients with HCC, in "MELD era". Medical records of 1,119 transplanted patients with HCC between 07/2006 and 07/2015, from 13 transplant centers in Brazil, were collected. Patient and tumor characteristics, radiologic and pathologic data were retrospectively analyzed and correlated with post-transplant HCC recurrence and survival. **RESULTS:** Of the 1,119 HCC transplanted patients, median age was 57 years and 81% were male. Etiology of liver disease was HCV in 60%. Median time on transplant list was 9.8 months. Seventy-eight patients (8%) were included after "Down-staging". At diagnosis, most patients had uninodular HCC (67%) and median tumor burden was 30 mm. At diagnosis, in imaging studies, 85% of patients were within the Milan criteria (MC), 8% out of the MC but within the "Brazilian Milan Criteria" (BMC) and 6% out of both criteria. During the waiting list period, HCC treatment was performed in 67%. In explant analysis, tumor was uninodular in 46% and moderately differentiated in the majority of cases (71%). Median HCC size was 26 mm. Vascular invasion and satellite nodules were observed in 26% and 22% of patients, respectively. In explant, 70% of patients were within Milan Criteria, 20.5% outside MC but within BMC and 9.5% out of both criteria. Mean follow-up was 28 months, an overall survival was 79% in 1 year, 72.5% in 3 years and 63% in 5 years. Excluding patients who died within 30 days after surgery, overall survival was 89% in 1 year and 75% in 5 years. HCC post-transplant recurrence occurred in 86/1,119 (8%) cases, at a mean time of 12 months. Recurrence-free survival (RFS) was 94.4% in 1 year and 88.3% in 5 years. Sites of recurrence were extrahepatic in 55%, hepatic in 27% and both hepatic and extrahepatic in 18%.

Transplanted patients with tumor recurrence presented high mortality, with 1-year survival rate of 34% and 5-year survival rate of 13%. Analyzing the prognostic factors, patients transplanted under Milan Criteria, in radiologic or explant analysis, presented better survival and RFS when compared to patients transplanted outside MC, but within BMC. Patients submitted to liver transplantation after "Down-staging" present long-term survival and RFS similar to patients transplanted without "Down-staging". Alpha-fetoprotein (AFP) levels were an important pre-transplant prognostic factor for tumor survival and recurrence. The best AFP cut off points found for relapse risk and survival assessment were: AFP at diagnosis > 400 ng / ml and AFP pre-transplant > 200 ng / ml. We also performed a comparison of the "Brazilian Milan Criteria" with the Milan Criteria through the Integrated Discrimination Index (IDI). The BMC presented a lower performance than the MC, in the ability to correctly classify patients in relation to the risk of relapse. Elevated AFP levels before liver transplantation, tumor outside Milan Criteria at diagnosis and in explant, and vascular invasion, were independent risk factors for post-transplant HCC recurrence and worse survival. Age > 60 years and etiology of liver disease (HCV), were also negative prognostic factors for survival. **CONCLUSIONS:** The presence of tumor recurrence had a major impact on survival of transplanted patients with HCC. Tumor staging, evaluated by Milan Criteria on imaging studies or explant analysis, high serum AFP levels and presence of vascular invasion in explant were important prognostic factors for post-transplant HCC recurrence and survival. Patients transplanted after Down-staging presented long-term outcomes similar to patients transplanted under conventional criteria. Patients transplanted outside Milan Criteria, but within "Brazilian Milan Criteria" presented worse survival, when compared to patients within MC. The BMC showed lower performance than MC in the ability to correctly classify patients in relation to the risk of tumor recurrence.

Descriptors: hepatocellular carcinoma; liver transplantation; recurrence; prognosis; survival analysis; liver neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas primárias do fígado correspondem à 6ª causa de câncer e 3ª causa de morte por câncer no mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) responde por 85 a 90% dos casos de neoplasias primárias do fígado. A incidência global estimada é de 500.000 - 1.000.000 casos novos/ano, levando anualmente a aproximadamente 700.000 mortes, em todo o mundo¹. O CHC corresponde hoje à complicação mais frequente e à principal causa de óbito nos pacientes com cirrose compensada^{2,3}.

1.1 Epidemiologia e fatores de risco do carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular caracteriza-se, do ponto de vista epidemiológico, por uma grande variabilidade geográfica, com uma distribuição mundial bastante heterogênea, o que provavelmente está relacionado a fatores etiológicos, como hepatites B e C e exposição à aflatoxina B1 (AFB1). Na África Subsaariana e no Leste da Ásia concentram-se a maioria dos casos (> 80%), sendo consideradas áreas de alta incidência^{1,4}.

Nas últimas décadas, têm-se observado um declínio nas taxas de incidência nessas regiões consideradas de alto risco, provavelmente relacionado à vacinação para hepatite B e menor exposição à AFB1. Do contrário, nas áreas consideradas de baixo risco, como América do Norte, Norte da Europa e América do Sul, têm-se observado um aumento progressivo da incidência, que parece estar relacionado à alta prevalência do vírus da hepatite C (VHC) e da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)^{4,5}.

Nos países ocidentais, estudos recentes têm observado um aumento da mortalidade por CHC, enquanto a mortalidade por cirrose diminuiu ou permaneceu estável. Nos Estados Unidos da América (EUA), o CHC é a

causa de morte por câncer que apresenta crescimento mais rápido, com aumento de 80% da incidência anual, nas últimas duas décadas⁶. O Brasil é considerado um país de incidência intermediária de CHC. Em um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), foi observada uma incidência anual de 3,5% de CHC em pacientes cirróticos. Entretanto, têm-se observado, nos últimos anos, um aumento progressivo desses índices⁷.

O carcinoma hepatocelular caracteriza-se pela associação com diversos fatores de risco, entre eles: fatores demográficos, hepatites crônicas virais, toxinas e fatores metabólicos, como diabetes mellitus (DM) e obesidade⁸. A cirrose corresponde ao principal fator de risco relacionado com o CHC, estando presente em 70 a 90% dos casos⁹. No Brasil, em um estudo multicêntrico nacional que incluiu 1.405 pacientes com diagnóstico de CHC, 98% dos pacientes apresentavam cirrose associada¹⁰.

A hepatite C é o principal fator de risco para o carcinoma hepatocelular no nosso meio. Hoje, existem mais de 200 milhões de pessoas infectadas pelo VHC no mundo. A infecção crônica pelo VHC aumenta o risco de CHC em 17 vezes⁴. No “Estudo Multicêntrico Nacional de Carcinoma Hepatocelular”, 54% dos pacientes apresentavam Hepatite C¹⁰. No HCFMUSP, em pacientes cirróticos com CHC, o vírus C também foi a etiologia mais associada, correspondendo a 65,3% dos casos⁷. A grande maioria dos casos de CHC em pacientes com hepatite C acontece associada à cirrose⁴.

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) corresponde à causa mais frequente de carcinoma hepatocelular no mundo. Existem hoje 350 milhões de pessoas infectadas pelo VHB, o que corresponde a 5% da população mundial⁴. No “Estudo Multicêntrico Nacional de Carcinoma Hepatocelular”, o VHB correspondeu a 16% dos casos¹⁰. Nos portadores crônicos, o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular é cinco a 15 vezes maior que na população geral. Nos pacientes com VHB, 70 a 90% dos tumores acontecem em cirróticos. Entretanto, o CHC pode surgir também em pacientes com hepatite B não cirróticos⁸.

O álcool também corresponde a um importante fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular em nosso meio sendo, no estudo multicêntrico nacional, a 3ª causa mais frequente de hepatopatia crônica associada ao CHC, responsável por 14% dos casos¹⁰. O uso excessivo de álcool (> 80 g/dia por > 10 anos) foi associado a um risco de desenvolvimento de CHC cinco vezes maior, quando comparado aos não etilistas. O álcool também age como um cofator importante, aumentando o risco de desenvolvimento de CHC em pacientes com outras hepatopatias crônicas, como hepatites C e B e doença hepática gordurosa não alcoólica⁴.

Portadores de síndrome metabólica ou algum dos seus componentes, como diabetes e obesidade, apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, quando comparados aos indivíduos sem síndrome metabólica. Pacientes com diabetes apresentam um risco de 2,5 vezes de desenvolvimento de CHC, independente da presença de hepatites ou abuso do álcool. A obesidade também está associada de forma independente a um risco aumentado de CHC¹¹. A doença hepática gordurosa não alcoólica, manifestação hepática da síndrome metabólica, corresponde, hoje, a uma causa bem estabelecida de cirrose, podendo evoluir para carcinoma hepatocelular. No Brasil, 3% dos casos de CHC avaliados no estudo multicêntrico foram associados à DHGNA e 3% associados à cirrose criptogênica, cujos pacientes apresentam, muitas vezes, fatores de risco para DHGNA¹⁰. A maioria dos casos de CHC, em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, acontece em fases avançadas da doença, com a maioria dos estudos demonstrando taxas de cirrose $\geq 70\%$ ¹¹. Alguns estudos, entretanto, têm demonstrado o surgimento de carcinoma hepatocelular em pacientes com DHGNA na ausência de cirrose^{12,13}. No HCFMUSP, entre 394 pacientes com CHC, diagnosticados durante um período de oito anos, sete foram identificados com CHC na presença de DHGNA confirmada por biópsia. A cirrose estava presente em seis de sete pacientes, mas foi identificado um paciente com CHC bem diferenciado no contexto de DHGNA sem cirrose¹³.

A aflatoxina B1 é uma micotoxina produzida pela espécie de fungo *Aspergillus*, que cresce em alguns grãos armazenados em locais úmidos e quentes e corresponde a um carcinógeno químico, relacionado a hepatocarcinogênese. Em um levantamento de risco, realizado em 2010, foi observado que a AFB1 está associada a 4,6% a 28,2% dos CHCs no mundo. Estima-se que a exposição à aflatoxina aumente o risco de carcinoma hepatocelular em quatro vezes. Quando associada ao VHB, esses dois fatores aumentam o risco de CHC em 60 vezes, sendo um importante fator de risco em algumas regiões⁴. Alterações genéticas e mutações (como a mutação no gene p53) desencadeadas pela exposição à toxina são eventos moleculares associados ao desenvolvimento do CHC. Uma elevada prevalência da mutação 249^{Ser} TP53, evidência molecular de carcinogênese relacionada à aflatoxina, foi encontrada em 28% das amostras de CHC no Brasil¹⁴.

A hemocromatose hereditária (HH) também corresponde a um importante fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Pacientes com HH apresentam um risco de CHC em torno de 20 vezes maior do que a população geral¹⁵. A HH relacionada à mutação do gene HFE está mais associada ao desenvolvimento do CHC¹⁶.

Outras causas de hepatopatia crônica que evoluem para cirrose também devem ser consideradas como fatores de risco para CHC, como cirrose biliar primária, deficiência de alfa-1 antitripsina, hepatite autoimune e síndrome de Budd-Chiari⁴. Na Figura 1, apresentamos a distribuição das etiologias associadas ao CHC, de acordo com o “Estudo Multicêntrico Nacional de Carcinoma Hepatocelular”¹⁰.

FONTE: modificada de Carrilho et al., 2010¹⁰

Figura 1 - Distribuição das etiologias associadas ao carcinoma hepatocelular no “Estudo Multicêntrico Nacional de Carcinoma Hepatocelular”

1.2 Estadiamento e tratamento do carcinoma hepatocelular

Quando abordamos o paciente com carcinoma hepatocelular, diferente de outras neoplasias, estamos lidando, na grande maioria dos casos, com duas doenças: o tumor e a cirrose. Cerca de 90% dos casos de CHC acontecem no contexto da hepatopatia crônica⁹⁻¹¹. Assim, ao considerarmos o tratamento do CHC, a avaliação da função hepática é um ponto fundamental no manejo desses pacientes.

O sistema de estadiamento ideal, para o paciente com carcinoma hepatocelular, deve incluir, além das variáveis relacionadas ao tumor (número, tamanho, invasão vascular e disseminação extra-hepática), parâmetros que avaliem a função hepática, como Child-Pugh (CHILD)¹⁷,

MELD (*Model for End stage Liver Disease*)¹⁸ e a presença ou não de hipertensão portal¹⁹. No mundo ocidental, o sistema de estadiamento tumoral mais utilizado é o sistema de estadiamento BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer Group*), que apresenta como vantagem o fato de, além de dividir os pacientes de acordo com o prognóstico, sugerir o tratamento de escolha para cada estágio²⁰⁻²².

O estadiamento BCLC estratifica os pacientes com CHC em cinco estádios (BCLC 0: muito precoce, BCLC A: precoce, BCLC B: intermediário, BCLC C: avançado e BCLC D: terminal)¹⁹ (Figura 2).

FONTE: modificada Bruix J, Reig M, Sherman M. 2016¹⁹

Figura 2 - Algoritmo para estadiamento e tratamento do carcinoma hepatocelular, segundo as recomendações do BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer Group*)

1.2.1 Carcinoma Hepatocelular Muito Precoce (BCLC 0)

Os pacientes no estágio BCLC 0 apresentam tumor único ≤ 2 cm, cirrose compensada (Child-Pugh A) e são assintomáticos, com ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status*) 0^{19,20}. Nesse estágio, o paciente, se ressecado ou submetido à ablação por radiofrequência (RFA), pode ter uma excelente evolução, com sobrevida em 5 anos que varia de 60 a 80%, podendo exceder 95%, com praticamente nenhum risco de recorrência tumoral^{19,22}.

Os tratamentos de escolha nesse estágio são a ressecção cirúrgica (CIR) e a ablação por radiofrequência¹⁹. Na última atualização do BCLC, nos pacientes com BCLC 0 e não candidatos ao transplante hepático (TX), a RFA é indicada como primeira opção de tratamento. Nesse cenário, a eficácia da ablação é próxima a 100% e sobrevida idêntica a da ressecção²². A ressecção cirúrgica corresponde ao tratamento de escolha nos pacientes com CHC sem cirrose e naqueles com cirrose e estágio muito precoce (BCLC 0), que sejam potenciais candidatos a transplante hepático^{19,22,23}.

1.2.2 Carcinoma Hepatocelular Precoce (BCLC A)

Pacientes no estágio BCLC A são aqueles que apresentam tumor único ou até três nódulos ≤ 3 cm, com função hepática relativamente preservada (Child-Pugh A - B) e assintomáticos (ECOG-PS 0)^{20,21}. Os pacientes, nesse estágio, devem ser avaliados para ressecção cirúrgica, transplante hepático ou RFA, de acordo com a função hepática (Child-Pugh) e com a presença ou não de hipertensão portal^{19,22}. Não há nenhum estudo randomizado controlado que compare as modalidades terapêuticas disponíveis (transplante, ressecção e RFA) para os pacientes com CHC precoce. Pacientes com nódulos únicos, função hepática preservada (Child-Pugh A) e sem hipertensão portal devem ser avaliados para realização de tratamento cirúrgico^{22,23}. A sobrevida para os pacientes submetidos à ressecção hepática

é em torno de 70%, em 5 anos, nos pacientes com função hepática preservada. Na presença de hipertensão portal, essa sobrevida pode cair para 50%²⁴.

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com CHC precoce, função hepática comprometida e/ ou hipertensão portal¹⁹. Com a aplicação dos Critérios de Milão (CM)²⁵ - um nódulo ≤ 5 cm ou 3 nódulos ≤ 3 cm - a sobrevida, em 5 anos, é em torno de 70%, com uma taxa de recorrência de 15%^{22,23}.

Nos pacientes com CHC precoce, com contraindicação a ressecção ou transplante hepático, a ablação por radiofrequência é o tratamento de escolha^{19,22}. As melhores taxas de controle local, associadas à melhor sobrevida, permitiram que a RFA se tornasse a primeira escolha nos pacientes com indicação de ablação²⁶. A sobrevida pós-ablação, em pacientes Child-Pugh A, atinge 50 a 75%, em 5 anos²⁷. No Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), a experiência inicial com RFA, em pacientes com CHC precoce, mostrou que a sobrevida é fortemente influenciada pelo grau de disfunção hepática, avaliada pela classificação de Child-Pugh¹⁷ ou MELD¹⁸. A taxa inicial de necrose completa do tumor foi de 90% e sobrevida média, em 2 anos, de 72%²⁸.

1.2.3 Carcinoma Hepatocelular Intermediário (BCLC B)

Este grupo é formado por pacientes com tumor grande ou multifocal, que não apresentam invasão vascular ou metástase extra-hepática, com função hepática relativamente preservada (Child-Pugh A-B) e assintomáticos (ECOG-PS 0)^{20,21}. O tratamento de escolha para os pacientes com CHC intermediário é a quimioembolização transarterial (TACE – *Transarterial Chemoembolization*), que demonstrou aumento de sobrevida em relação ao tratamento conservador, podendo chegar a uma sobrevida média maior que 30 meses, em pacientes selecionados^{19,23,29}.

A TACE é hoje a técnica mais utilizada para tratamento do CHC no Brasil¹⁰. Em um estudo realizado no HCFMUSP, em pacientes com CHC submetidos a TACE, a resposta inicial ao tratamento nos exames de imagem, avaliada através dos critérios de mRECIST (*modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)³⁰, foi um importante fator prognóstico³¹.

1.2.4 Carcinoma Hepatocelular Avançado (BCLC C)

O estágio avançado do CHC engloba os pacientes com sintomas leves relacionados ao câncer (ECOG-PS 1-2) e/ou invasão vascular ou metástases extra-hepáticas, mas ainda com função hepática relativamente preservada (Child-Pugh A ou B)^{20,21}. A expectativa de vida dos pacientes, nesse estágio, é de 4-10 meses. O Sorafenibe, um inibidor de multiquinase com efeitos antiangiogênicos e antiproliferativos, foi o único tratamento que demonstrou aumento de sobrevida nesse estágio, sendo hoje o tratamento de escolha para o pacientes com CHC avançado^{23,32,33}.

1.2.5 Carcinoma Hepatocelular Terminal (BCLC D)

Este grupo inclui pacientes com disfunção hepática grave (Child-Pugh C) e/ou com condição física muito deteriorada, definida como ECOG-PS > 2 ²⁰. Nesse estágio, os pacientes apresentam um prognóstico bem reservado, estando indicado, na grande maioria dos casos, apenas tratamento de suporte (cuidados paliativos exclusivos)^{19,22}. Entretanto, os pacientes com função hepática comprometida, Child-Pugh C, mas que ainda apresentam CHC dentro dos Critérios de Milão²⁵, podem ser avaliados para transplante hepático.

1.3 Transplante hepático e carcinoma hepatocelular

O transplante hepático corresponde ao tratamento de escolha para os pacientes com carcinoma hepatocelular precoce e função hepática comprometida e/ou hipertensão portal^{19,22}. O transplante tem a vantagem de, com a substituição do fígado, além de tratar o CHC, também possibilitar o tratamento da doença de base, a cirrose, com taxas de sobrevida, em 1 e 5 anos, de 85% e 70%, respectivamente¹⁹.

1.3.1 História do transplante hepático no carcinoma hepatocelular

A importância do carcinoma hepatocelular como indicação de transplante data do início da história do transplante hepático. O primeiro transplante de fígado realizado no mundo foi feito pela equipe do Dr. Thomas Starzl, em março de 1963, em uma criança com atresia de vias biliares que morreu no intraoperatório. Os dois casos seguintes, realizados pela mesma equipe, em maio e junho de 1963, foram em pacientes com tumor primário de fígado³⁴. Dos 7 primeiros casos de transplante de fígado realizados no mundo, 4 pacientes apresentavam como indicação de transplante um tumor primário do fígado, sendo 3 CHCs³⁵ (Tabela 1).

Tabela 1 - Resumo dos primeiros sete transplantes de fígado realizados no mundo

Idade (anos)	Data	Cidade	Doença hepática	Sobrevida (dias)
3	01-03-1963	Denver	Atresia de vias biliares	0
48	05-05-1963	Denver	Carcinoma hepatocelular	22
68	03-06-1963	Denver	Carcinoma de Ductos biliares	7,5
52	10-07-1963	Denver	Carcinoma hepatocelular	6,5
58	16-09-1963	Boston	Metástases de Ca de Cólon	11
29	04-10-1963	Denver	Carcinoma hepatocelular	23
75	?-01-1964	Paris	Metástases de Ca de Cólon	0

FONTE: modificado de Starzl TE 2002³⁵

Assim, nas primeiras séries, tanto no grupo de Thomas Starzl nos EUA, quanto no grupo de Roy Calne, Rudolf Pichlmayr e Henri Bismuth na Europa, foram incluídos vários pacientes com carcinoma hepatocelular. Entretanto, a maior sobrevida atingida foi de 16 meses e poucos pacientes sobreviveram mais de um ano^{34,35}.

Em 1967, com a utilização do soro antilinfocitário, Starzl iniciou uma série de transplantes de fígado com sucesso na Universidade de Colorado. O primeiro caso foi um paciente com diagnóstico de CHC avançado, que sobreviveu mais de um ano com função hepática preservada e morreu pela recidiva do tumor³⁶.

Na década seguinte, os resultados desanimadores em termos de sobrevida (sobrevida global em 5 anos: 18 - 40%) e a recidiva praticamente universal do CHC pós-transplante, fizeram com que a comunidade transplantadora praticamente abandonasse o procedimento para os tumores primários de fígado^{37,38}. Em 1989, o Departamento de Saúde dos EUA (*US Department of Health*) declarou o carcinoma hepatocelular como uma contraindicação relativa para o transplante hepático³⁹.

Na Tabela 2, demonstramos os resultados de algumas séries iniciais de transplante de fígado em pacientes com CHC, com taxas de sobrevida em cinco anos menores do que 50% e altas taxas de recidiva tumoral pós-transplante. Nesses estudos iniciais, foram identificados, como fatores relacionados a uma pior sobrevida, a presença de invasão vascular, os tumores grandes e multifocais e metástases extra-hepáticas⁴⁰⁻⁴³.

Tabela 2 - Estudos iniciais de transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepatocelular

Autores	N	Estadio Tumoral	Recorrência	Sobrevida 3 anos	Sobrevida 5 anos
Ringe et al., 1991 ⁴⁰	61	80% > 5cm	-	15%	15%
Iwatsuki et al., 1991 ⁴¹	105	35% invasão vascular 75% multinodular	43%	39%	36%
Bismuth et al., 1993 ⁴²	60	50% Sintomático 50% > 3 nódulos 17% invasão vascular	54%	49%	-
Moreno et al., 1995 ⁴³	38	25% invasão vascular 60% TNM T4	32%	67%	48%

Nos anos subsequentes, entretanto, a observação de que CHCs pequenos, descobertos incidentalmente no explante, apresentavam uma taxa de recidiva muito menor pós-transplante^{37,38}, fez com que as equipes retomassem os estudos na área de transplante e carcinoma hepatocelular, principalmente em pacientes com CHC precoce^{42,44,45}. Starzl et al., em 1985, observaram uma sobrevida excelente para os pacientes que apresentavam CHC incidental no explante⁴⁶. Em um estudo publicado por Bismuth em 1993, o subgrupo de pacientes transplantados com até três tumores, todos com tamanho ≤ 3 cm, apresentaram uma sobrevida livre de doença de 83%, em 3 anos, comparado com 18% nos pacientes tratados com ressecção⁴².

A história do transplante hepático para o carcinoma hepatocelular foi modificada, em 1996, quando Mazzafero publicou o estudo prospectivo que estabeleceu os Critérios de Milão e demonstrou que, através de uma seleção adequada dos pacientes com CHC (tumores únicos ≤ 5 cm ou até 3 nódulos ≤ 3 cm, sem invasão vascular macroscópica nos exames de imagem pré-transplante), era possível atingir taxas de sobrevida semelhantes a dos pacientes transplantados sem neoplasia e com baixa recidiva tumoral²⁵.

A partir do momento em que foram adotados critérios mais restritivos, os estudos começaram a demonstrar uma melhora importante na sobrevida do paciente transplantado com CHC, chegando a 75% em 5 anos, com taxas de recidiva tumoral que variavam de 8 - 20% (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados do transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepatocelular adotando-se critérios restritivos

Autores	N	Estadio Tumoral	Recorrência	Sobrevida 5 anos
Mazzafero et al., 1996 ²⁵	48	Único < 5 cm 3 nódulos < 3 cm	8%	74%
Bismuth et al., 1999 ⁴⁷	45	Único < 3 cm 3 nódulos < 3 cm	11%	74%
Llovet et al., 1999 ⁴⁸	79	Único < 5 cm	4%	75%
Jonas et al., 2001 ⁴⁹	120	Único < 5 cm 3 nódulos < 3 cm	16%	71%

O carcinoma hepatocelular evoluiu, nas últimas décadas, de uma contraindicação ao transplante de fígado, em vários centros no início da década de 90, para uma das principais indicações de transplante no mundo. Na Europa, de uma forma geral, cerca de 27% dos pacientes transplantados têm CHC. Em alguns países europeus, como França, Itália e Espanha, o CHC representa cerca de 40% dos transplantes. Durante a última década, nos países ocidentais, o carcinoma hepatocelular foi a indicação de

transplante de fígado que teve maior crescimento. Esta tendência é ainda mais pronunciada nos países orientais, onde o CHC, em alguns casos, se igualou ou mesmo ultrapassou a cirrose como principal indicação de transplante⁵⁰.

Hoje, o transplante de fígado corresponde a um tratamento bem estabelecido para o carcinoma hepatocelular precoce⁵¹. O transplante, entre os tratamentos disponíveis, é o com maior potencial curativo, já que consegue remover tanto o tumor quando o fígado cronicamente doente e com potencial carcinogênico³⁹. Entretanto, a recidiva do CHC pós-transplante ainda é relatada em 8 a 20% dos pacientes, levando a um impacto importante na sobrevida do paciente transplantado com esse tumor⁵¹.

1.4 Fatores relacionados com sobrevida e recidiva tumoral no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular

Vários fatores influenciam a sobrevida e recidiva tumoral no paciente transplantado com CHC. Podemos dividir os fatores em pré-operatórios, fatores do intra-operatório e aqueles do pós-transplante.

Diante do número limitado de doadores, é fundamental que se busque mecanismos que consigam os melhores resultados em termos de sobrevida e sobrevida livre de recidiva⁵². O objetivo do transplante de fígado é oferecer aos receptores o máximo de benefício possível, de uma forma ética e custo-eficaz. Assim, a adoção de medidas que busquem atingir uma melhor sobrevida e redução das taxas de recidiva do CHC pós-transplante, se impõe⁵⁰.

1.4.1 Fatores pré-operatórios relacionados com sobrevida e recidiva tumoral pós-transplante

1.4.1.1 Seleção de pacientes para transplante

Desde a sua introdução em 1996 por Mazzafero²⁵, até os dias atuais, os Critérios de Milão se consolidaram como a referência na seleção de pacientes para inclusão em lista de transplante^{39,51}. Vários estudos posteriores e uma meta-análise confirmaram a forte associação dos CM com uma melhor sobrevida pós-transplante e com um menor risco de seleção de pacientes com CHC com comportamento biológico mais agressivo⁵³. De acordo com os registros Europeus (ELTR - *European Liver Transplant Registry*) e Americanos (OPTN - *Organ Procurement and Transplantation Network*), a sobrevida em 5 anos nos pacientes transplantados dentro dos CM (65 - 85%) é similar a dos pacientes transplantados sem CHC (65 - 87%)⁵⁰.

Atualmente, os principais guidelines recomendam os Critérios de Milão como os critérios de escolha para seleção de pacientes com CHC para transplante de fígado^{21,54,55}. O “Consenso Brasileiro de Diagnóstico e Tratamento do CHC”, publicado em 2015, também sugere a utilização dos CM para inclusão em lista de transplante⁵⁶. Em 2002, a UNOS (*United Network for Organ Sharing*) implantou o sistema de MELD para alocação de órgãos para transplante e incorporou os CM para seleção e priorização dos pacientes com CHC^{57,58}.

Entretanto, os Critérios de Milão como indicação para transplante têm recebido críticas de vários grupos ao longo das duas últimas décadas. Uma das críticas é o fato desses critérios serem baseados em exames de imagem, que não são tão precisos e com grande variabilidade entre os centros. A maior crítica, entretanto, é o fato dos CM serem considerados muito restritivos, excluindo da possibilidade de transplante pacientes que poderiam se beneficiar desse tratamento^{39,51}. Vários grupos, em todo

mundo, publicaram propostas de critérios de seleção alternativos, chamados de “critérios expandidos”⁵⁹⁻⁶⁴. Os Critérios de Milão e os principais critérios expandidos para seleção de pacientes com CHC para transplante de fígado estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 - Critérios de Milão e critérios expandidos de seleção de pacientes com carcinoma hepatocelular para transplante hepático

Nome	Critério	Ref
Critérios de Milão	1 tumor ≤ 5 cm ou ≤ 3 tumores, cada um ≤ 3 cm Ausência de metástases extra-hepática Sem invasão vascular macroscópica	Mazzafero et al. ²⁵
UCSF	Tumor único $\leq 6,5$ cm ou ≤ 3 nódulos com maior lesão $\leq 4,5$ cm e diâmetro total dos tumores ≤ 8 cm. Sem invasão vascular macroscópica	Yao et al. ⁵⁹
Up-to-Seven	Soma do tamanho do maior nódulo em cm e o número total de tumores ≤ 7	Mazzafero et al. ⁶⁰
Kyoto	≤ 10 tumores, todos ≤ 5 cm DCP >400 mAU/ml	Takada et al. ⁶¹
Shanghai Fudan	Tumor único ≤ 9 cm ou ≤ 3 tumores, o maior ≤ 5 cm e diâmetro total dos tumores ≤ 9 cm	Fan et al. ⁶²
Hangzhou	Diâmetro total dos tumores ≤ 8 cm ou diâmetro total dos tumores > 8 cm com grau histopatológico I ou II e AFP pré-transplante ≤ 400 ng/ml	Zheng et al. ⁶³
Asan	Diâmetro do maior tumor ≤ 5 cm Número de tumores ≤ 6 Sem invasão vascular macroscópica	Lee et al. ⁶⁴

UCSF: critérios expandidos da Universidade da Califórnia, São Francisco; DCP: des- γ -carboxiprotrombina.

FONTE: modificade Fahrner TE⁵²

Em 2001, Yao et al. propuseram os critérios expandidos da Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF). Segundo esses critérios, pacientes com tumores únicos $\leq 6,5$ cm ou até 3 tumores, cada um deles ≤ 3 cm, com diâmetro total dos tumores ≤ 8 cm, apresentaram sobrevida

semelhante aos pacientes transplantados dentro dos critérios de Milão⁵⁹. Os critérios da UCSF foram criticados por terem se originado de um estudo retrospectivo, baseado em achados de explante, e por apresentarem um potencial pequeno em expandir os CM, já que, na maioria dos pacientes, eles se sobrepõem⁶⁵.

Os critérios “Up-to-Seven” foram criados a partir de um estudo multicêntrico retrospectivo Europeu, que incluiu 1.556 pacientes de 36 centros. A partir de um modelo matemático, chamado “Metroticket Calculator”, se identificou um grupo de pacientes que apresentavam sobrevida semelhante aos pacientes dentro dos Critérios de Milão. Nos critérios “Up-to-Seven”, a soma do tamanho do maior nódulo em cm e do número total de tumores deve ser ≤ 7 . Os pacientes dentro desses critérios apresentaram sobrevida em 5 anos de 71,2%, enquanto os fora de critério apresentaram sobrevida de 53,6%⁶⁰. Os critérios “Up-to-Seven” foram validados em outros estudos, entretanto, eles ainda não são mundialmente aceitos como os CM. Como já citado, outros grupos também propuseram critérios expandidos, mas nenhum deles conseguiu superar os Critérios de Milão em importância⁶⁵.

O que sabemos é que o paradigma criado por Mazzaferro chamado “Metroticket-paradigma” ainda se aplica: “*The larger the tumor burden, the lower the post-transplant expected survival*”, ou seja, quanto maior o volume tumoral, pior a sobrevida esperada pós-transplante⁵². Existe um consenso de que, a expansão dos Critérios de Milão, mesmo que modesta, deve considerar a dinâmica da lista de espera, se um pior prognóstico pode ser tolerado, sem levar prejuízo aos pacientes candidatos a transplante sem CHC⁶⁶. Assim, nas regiões onde existe uma escassez de órgãos, como em nosso país, deve-se analisar, com cuidado, a utilização de critérios expandidos, já que estes podem ter um impacto negativo importante no tempo de lista, com consequente prejuízo para os pacientes sem CHC.

Apesar de alguns estudos, utilizando critérios expandidos, terem demonstrado taxas de sobrevida semelhantes às observadas com os Critérios de Milão, a utilização desses critérios ainda não é consensual e a

maioria dos países no mundo utilizam os CM, ou sistemas similares, para seleção de pacientes para transplante⁵² (Tabela 5).

Tabela 5 - Critérios de seleção e sistemas de priorização para transplante hepático em alguns países do mundo

País	Critério	Pontuação
Alemanha	1 tumor > 2 cm e < 5 cm ≤ 3 tumores, > 1 e < 3 cm	MELD inicial de 22; aumento a cada 3 meses pelo risco de mortalidade de 10%
Holanda	1 tumor > 2 cm e < 5 cm ≤ 3 tumores, > 1 e < 3 cm	MELD inicial de 20; aumento a cada 3 meses pelo risco de mortalidade de 10% Paciente precisa permanecer em lista por pelo menos 6 meses ("Teste do tempo")
Áustria	Critérios de Milão	-
Reino Unido	1 tumor < 5 cm ≤ 5 tumores < 3 cm 1 tumor entre 5 e 7 cm sem progressão por 6m Ausência de metástases extra-hepáticas Ausência de invasão vascular AFP < 1000 U/L	Sem priorização na lista de espera
França	French Liver Allocation Score Leva em consideração: Lab-MELD-escores Estadio tumoral pelo TNM (T2 > pontuação que T1) Tempo de espera em lista Distância entre doador e hospital do receptor	-
Suíça	1 tumor > 2 cm e < 5 cm ≤ 3 tumores, > 1 e < 3 cm	Lab-MELD + 1,5 pontos por mês
Estados Unidos	1 tumor > 2 cm e < 5 cm ≤ 3 tumores, > 1 e < 3 cm	MELD inicial de 22; aumento a cada 3 meses pelo risco de mortalidade de 10%
Brasil	1 tumor < 5 cm ≤ 3 tumores ≤ 3 cm obs: Os tumores entre 1-2 cm não são considerados	MELD inicial de 20; aumenta para 24 após 3 meses e para 29 após 6 meses

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*¹⁸, AFP: alfa-fetoproteína; TNM: sistema TNM (*tumor node metastasis*)⁶⁷

FONTE: modificado de Fahrner TE⁵²

1.4.1.2 Combinação de parâmetros morfológicos e parâmetros que refletem o comportamento biológico do tumor

Atualmente, o que se discute na literatura é o conceito de que os critérios baseados apenas em tamanho e número de nódulos não refletem, de forma precisa, o comportamento biológico do carcinoma hepatocelular. A adequada seleção de pacientes para transplante deve se basear não só em aspectos morfológicos, observados nos exames de imagem, mas também em outros parâmetros que reflitam o comportamento biológico tumoral⁵². Alguns escores e critérios para inclusão em lista de transplante já incorporaram esse conceito^{61,63}.

Os Critérios de Toronto selecionam os pacientes que estão fora dos Critérios de Milão para transplante através da biópsia, excluindo aqueles que apresentam tumor pouco diferenciado, com uma sobrevida em 5 anos e sobrevida livre de recidiva de 70% e 66% respectivamente, similar aos pacientes dentro dos CM⁶⁸. Entretanto, a correlação entre a biópsia e o explante é limitada pela heterogeneidade do tumor, principalmente nos casos multifocais, nem sempre refletindo o tumor mais agressivo⁶⁵.

Vários estudos têm demonstrado que a alfa-fetoproteína (AFP) é um importante biomarcador de prognóstico e de recidiva do CHC, em pacientes transplantados de fígado^{52,69-73}. Recentemente, Duvoux et al. publicaram um estudo onde foi criado um modelo matemático para prever a recidiva do CHC pós-transplante, chamado de “French model” ou “AFP model”. Nesse estudo, o nível de AFP foi um fator preditor de recorrência e se correlacionou com o grau de diferenciação tumoral e a presença de invasão vascular. Foi criado um escore prognóstico, que depois foi validado prospectivamente. O modelo combinava o log10 do valor da AFP com o número e tamanho de nódulos. Uma versão simplificada foi criada utilizando três valores de AFP (< 100 ng/ml, 100 – 1.000 ng/ml e > 1.000 ng/ml). Tanto a versão original, quanto o modelo simplificado foram capazes de predizer a sobrevida e risco de recidiva tumoral pós-transplante⁷⁴. A Tabela 6 resume os principais trabalhos associando marcadores biológicos e morfológicos na seleção de pacientes para TX.

Tabela 6 - Critérios de seleção para transplante hepático combinando marcadores biológicos e morfológicos

Referência	Parâmetro	Importância
Dubay et al. ⁶⁸	Biópsia do tumor	Pacientes fora dos CM são aceitos se for excluído CHC pouco diferenciado pela biópsia
Berry ⁷⁰	AFP < ou > 15 ng/ml	AFP prediz sobrevida pós-transplante, independente dos CM
Toso et al. ⁷²	VTT > 115 cm ³ AFP > 400ng/ml	Fator preditivo de pior sobrevida em 3 anos (<50%) Limite para indicação de transplante
Lai et al. ⁷³	AFP > 400ng/ml Diâmetro total do tumor > 8 cm	Fatores preditivos mais importantes de recidiva tumoral
Duvoux et al. ⁷⁴	Modelo combinando log10 AFP, tamanho do tumor e número de tumores escore > ou ≤ 2	O escore > 2 prediz um aumento de 5 vezes no risco de recidiva e pior sobrevida

CM: Critérios de Milão²⁵; AFP: alfa-fetoproteína; VTT: volume total do tumor; CHC: carcinoma hepatocelular

FONTE: modificado de Soriano A⁶⁵

Outros marcadores do comportamento biológico tumoral e marcadores inflamatórios, como a AFP-mRNA, AFP-L3%, des-γ-carboxiprotrombina (DCP), MicroRNAs, glipican-3, razão neutrófilo–linfócito, entre outros, têm demonstrado se correlacionar com o risco de recorrência tumoral pós-transplante. Estudos iniciais, utilizando imagem funcionais, como o ¹⁸F-FDG-PET (*F-18 fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission topography*), também têm demonstrado o papel desses exames na avaliação do risco de recorrência tumoral pós-TX^{52,75}. Entretanto, a aplicabilidade clínica desses novos marcadores precisa ser melhor avaliada em estudos futuros.

1.4.1.3 Tratamento do carcinoma hepatocelular pré-transplante e avaliação de resposta ao tratamento

A escassez de órgãos em várias regiões do mundo tem levado a um desbalanço entre o número de pacientes em lista para transplante e o número de doadores. A consequência é um tempo de espera em fila de transplante cada vez maior e um risco de retirada de lista (“drop-out”), tanto por óbito, quanto por piora significativa da hepatopatia crônica subjacente. Nos pacientes com carcinoma hepatocelular, a maior causa de “drop-out” em lista é a progressão tumoral⁷⁶. O tratamento ponte para o transplante é recomendado nas regiões onde o tempo de espera em lista é maior que seis meses, para evitar a progressão do CHC^{54,55,76}.

Várias modalidades terapêuticas têm sido utilizadas como “tratamento ponte” para o transplante. As mais usadas são a TACE, RFA e ressecção cirúrgica. Outras possíveis técnicas são a radioembolização com ítrio-90 (Y^{90}) e a radioterapia estereotática corpórea (SBRT – *stereotatic body radiation therapy*)^{52,76}. Não existem estudos randomizados, controlados, demonstrando a superioridade de uma terapia em relação à outra, como “tratamento ponte” para transplante. Alguns estudos têm demonstrado benefícios em termos de sobrevida e redução da recidiva tumoral em pacientes submetidos a TACE pré-transplante⁵². Entretanto, um estudo recente em pacientes tratados com TACE na lista de espera demonstrou redução na sobrevida pós-transplante⁷⁷. Apesar da maioria dos estudos demonstrarem um resultado promissor, não existem estudos randomizados, controlados, avaliando o papel do “tratamento ponte” pré-transplante, na recidiva e sobrevida do paciente transplantado com CHC⁵².

“Down-staging” é o termo utilizado para se referir ao tratamento usado para converter pacientes com carcinoma hepatocelular, inicialmente fora dos critérios para inclusão em lista de transplante (geralmente com CHC intermediário), em pacientes dentro dos critérios aceitos, na maioria dos centros correspondendo aos Critérios de Milão⁶⁵. O racional do “Down-staging” é selecionar o subgrupo de pacientes que, mesmo estando fora dos

critérios aceitos, apresentam um comportamento biológico favorável e bom prognóstico pós-transplante, avaliado através da resposta ao tratamento locorregional⁷⁸. A TACE é a terapia locorregional mais utilizada para realização de “Down-staging”, seguida pela RFA. É recomendado nos pacientes submetidos a “Down-staging”, um tempo mínimo de observação de três meses, antes da inclusão em lista, para garantir que os pacientes permaneçam dentro dos critérios para transplante^{65,78}.

Vários estudos foram publicados, avaliando o papel do “Down-staging” no transplante. Entretanto, entre os estudos realizados utilizando os Critérios de Milão como objetivo final, apenas três incluíram um grupo controle (dentro dos CM) e tiveram um seguimento pós-transplante adequado. Nesses três estudos, o grupo submetido a “Down-staging” demonstrou sobrevida semelhante ao grupo dentro dos CM⁷⁸.

A avaliação de resposta ao tratamento locorregional, tanto como ponte para transplante, quanto para “Down-staging”, deve ser realizada em intervalos de três meses, durante o tempo de espera na lista de transplante. O ideal para controle de resposta é a associação de uma avaliação radiológica, através dos critérios de mRECIST³⁰, com marcadores biológicos, como a AFP⁶⁵. Estudos demonstraram que a AFP tem um papel importante na monitorização da resposta e/ou progressão tumoral nos pacientes submetidos a tratamento locorregional, sendo um bom fator preditor de recidiva do CHC pós-transplante nos pacientes tratados^{65,78}.

1.4.2 Fatores do intra-operatório relacionados com sobrevida e recidiva tumoral pós-transplante

Os fatores do intra-operatório têm apresentado menos associação com a recidiva tumoral pós-transplante. Entretanto, alguns estudos têm demonstrado um papel do tempo de isquemia na recidiva tumoral⁵². Em um estudo realizado por Nagai et al., tanto o tempo de isquemia fria maior que 10 horas, quanto o tempo de isquemia quente maior que 50 min foram fatores de risco para o desenvolvimento de recidiva do CHC pós-transplante⁷⁹. Esse achado é explicado pela lesão isquemia – reperfusão, que leva a alterações na barreira da microcirculação hepática e ativa sinais celulares relacionados com a migração e invasão. A isquemia também ativa cascatas relacionadas com angiogênese e proliferação celular⁵². Kornberg et al. realizaram um estudo em 2015 que também demonstrou a importância do tempo de isquemia na recidiva do CHC pós-transplante⁸⁰.

Vários estudos e uma meta-análise demonstraram que a transfusão de sangue, durante o tratamento cirúrgico do carcinoma hepatocelular, foi um fator prognóstico negativo em termos de sobrevida, recidiva tumoral e complicações cirúrgicas^{52,81}. Vários estudos avaliaram a utilização da autotransfusão no transplante hepático de pacientes com CHC e concluíram que, nos casos onde células tumorais intactas foram filtradas ou quando foi utilizado filtro de leucócitos, não existiu risco aumentado de recorrência tumoral⁵².

1.4.3 Fatores do pós-operatório relacionados com sobrevida e recidiva tumoral pós-transplante

A imunossupressão, utilizada após o transplante de fígado, pode influenciar na recidiva do CHC pós-transplante, através da modificação das vias inflamatórias. As células pró-inflamatórias e citocinas exercem um papel fundamental na carcinogênese, estando envolvidas com o crescimento tumoral, a capacidade invasiva e metastática⁵².

Os inibidores de calcineurina (ICs), corticoesteróides e basiliximab estão associados com um maior risco de recidiva do CHC pós-transplante. Em contraste, vários estudos demonstraram um efeito positivo dos inibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) Sirolimus e Everolimus, na recidiva do CHC pós-transplante⁵². Em uma metanálise publicada em 2013, Menon et al. demonstraram uma menor taxa de recidiva tumoral e melhor sobrevida e sobrevida livre de recidiva, nos pacientes transplantados com CHC que utilizaram um esquema de imunossupressão com Sirolimus⁸². Essa metanálise, entretanto, incluiu apenas cinco estudos e nenhum estudo randomizado, controlado. Em uma revisão sistemática, publicada por Cholongitas et al., os pacientes que utilizaram inibidores de calcineurina apresentaram uma taxa de recidiva tumoral significativamente maior quando comparado aos pacientes que utilizaram inibidores de mTOR (13,8 % v 8%, $p < 0,001$)⁸³. O primeiro estudo randomizado, controlado, avaliando o impacto da imunossupressão com Sirolimus no transplante por CHC, foi publicado recentemente por Geissler et al. Nesse estudo, em 525 pacientes transplantados por CHC, o Sirolimus não mostrou melhora na sobrevida global ou sobrevida livre de recidiva em cinco anos. Entretanto, no subgrupo de pacientes considerados de baixo risco para recidiva tumoral, a utilização de Sirolimus apresentou um benefício em termos de sobrevida global e sobrevida livre de recidiva nos primeiros três a cinco anos⁸⁴.

Alguns estudos foram realizados avaliando o papel da terapia adjuvante pós-transplante na redução da recidiva tumoral. Entretanto, a maioria dos estudos incluiu um número pequeno de pacientes, com baixo nível de evidência⁵². Teng et al. realizaram um estudo pequeno, de caso controle, que demonstrou benefício na utilização do Sorafenibe, em 11 pacientes fora dos CM⁸⁵. Entretanto, a toxicidade do Sorafenibe pós-transplante limita a sua utilização como terapia adjuvante. Alguns estudos demonstraram benefícios em termos de recidiva tumoral e sobrevida com a utilização da Licartina, um anticorpo monoclonal murino⁵². Outros estudos avaliaram a utilização de quimioterapia convencional como tratamento adjuvante pós-TX. Um desses estudos demonstrou que tanto a Gencitabina, quanto a

quimioterapia convencional, levaram a benefícios em termos de sobrevida e sobrevida livre de recidiva, em pacientes com invasão vascular⁸⁶. Entretanto, são necessários estudos randomizados, controlados e prospectivos para avaliar melhor o papel do tratamento adjuvante pós-transplante.

1.5 Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Com o aumento da sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático, a recidiva do CHC pós-transplante tem se tornado um assunto de grande relevância em pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular. A taxa geral de recidiva do CHC pós-transplante observada nos estudos mais antigos, chegava a 50%⁴⁰⁻⁴³. Após a adoção de critérios mais restritivos de seleção para transplante, as taxas de recidiva encontradas nos estudos mais recentes variam de 8 a 20%^{51,87-89}.

A recidiva do CHC pós-transplante acontece devido ao crescimento de metástases ocultas, meses ou anos após o transplante (mais comum) ou secundária à liberação de células tumorais do enxerto, no momento da cirurgia (menos provável)⁵¹. Estudos sobre o impacto da recidiva do carcinoma hepatocelular no paciente transplantado demonstraram uma redução importante na sobrevida pós-transplante nos casos com recidiva, quando comparado com os pacientes sem recidiva. Alguns fatores relacionados com pior prognóstico foram a recidiva precoce (< 2 anos pós-TX) ou a presença de metástases ósseas⁸⁹.

Ao analisar os trabalhos sobre fatores preditivos de recidiva, a presença de invasão vascular, o tamanho e número de tumores e a presença de nódulos satélites no explante são os principais fatores relacionadas à recidiva do CHC pós-transplante⁸⁷⁻⁸⁹.

A recidiva do CHC em geral acontece nos primeiros dois anos pós-transplante. As recidivas podem ser intra-hepáticas e/ou extra-hepáticas. Os sítios mais comuns de recidiva extra-hepáticas são ossos, pulmão e linfonodos^{51,87-89}. O diagnóstico precoce da recidiva leva a um aumento da

sobrevida nesses pacientes, já que possibilita muitas vezes a realização de um tratamento cirúrgico^{51,89}.

1.6 Transplante hepático por carcinoma hepatocelular no Brasil

No Brasil, o primeiro transplante de fígado foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 1968. O paciente tinha 52 anos e um diagnóstico pré-transplante de cirrose e carcinoma hepatocelular. Sobreviveu apenas sete dias, pois desenvolveu infecção e rejeição aguda do enxerto⁹⁰. Outros dois pacientes foram submetidos a transplante de fígado em 1969 e 1971, mas sobreviveram apenas 18 e 30 dias⁹¹.

Como em outros centros, diante dos resultados iniciais, o programa de transplante ficou inativo por alguns anos, sendo reiniciado em 1985 com a Unidade de Fígado do HCFMUSP, onde foi realizado o primeiro transplante de fígado com sucesso na América Latina, numa paciente de 20 anos que apresentava um hepatoblastoma. Ela teve uma boa evolução pós-transplante, mas foi a óbito 13 meses depois por recidiva da doença de base^{91,92}.

Nas duas últimas décadas, ocorreu um crescimento significativo do número de equipes transplantadoras no Brasil, com um aumento progressivo no número de transplantes realizados. Existem, atualmente, 62 equipes de transplante hepático atuantes, no país, tendo sido realizados um total de 16.234 transplantes de fígado, entre 2006 e 2016. O Brasil tornou-se o maior sistema público de transplantes do mundo e atualmente ocupa a segunda posição mundial em números absolutos de transplantes de fígado realizados por ano, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América. Entretanto, ocupamos a 29ª posição em número de doadores por milhão de população (pmp), com 8,9 doadores/pmp no ano de 2015⁹³.

Em maio de 2006, a Portaria nº 1.160 modificou os critérios de distribuição de fígado para transplantes, implantando o critério de gravidade

de estado clínico do paciente (MELD). O CHC foi classificado como situação especial na lista de transplante hepático⁹⁴. Os critérios adotados em nosso meio para seleção de pacientes com indicação de transplante hepático são baseados nos Critérios de Milão. Segundo estes critérios, podem ser incluídos em lista de transplante pacientes com CHC com um único nódulo menor do que 5 cm ou até 3 nódulos menores do que 3 cm²⁵. Entretanto, no Brasil, existe uma diferença em relação aos CM. Só são considerados na contagem do número de tumores os nódulos com aspecto típico e critérios radiológicos para diagnóstico de CHC²¹ maiores que 2 cm. Os nódulos entre 1 - 2 cm não são considerados, mesmo que apresentem os critérios diagnósticos, definidos pelo guideline da Associação Americana para Estudo do Fígado (*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*)²¹. Na legislação nacional, não existe um limite definido para o número de nódulos CHC entre 1 - 2 cm, para inclusão em lista. Assim, apresentamos um critério expandido em relação aos CM, que tem sido chamado de “Critérios de Milão Brasil” (CMB). Podemos resumir os CMB da seguinte forma: 1 nódulo entre 2 - 5 cm ou até 3 nódulos entre 2 - 3 cm + qualquer número de nódulos com tamanho < 2 cm⁹⁴ (Figura 3).

CRITÉRIOS DE MILÃO BRASIL

Paciente cirrótico com carcinoma hepatocelular dentro dos seguintes critérios:

- Nódulo único entre 2 – 5 cm ou até 3 nódulos entre 2 – 3 cm + qualquer número de nódulos com tamanho < 2 cm
- Ausência de trombose tumoral
- Ausência de metástases extra-hepáticas

Figura 3 - Critérios de Milão Brasil (CMB)

Com o aumento no número de transplantes de fígado no nosso meio e as mudanças na política de seleção dos pacientes em lista de transplante, o transplante se tornou uma opção real para os pacientes com carcinoma hepatocelular precoce. Hoje o CHC corresponde a uma das principais indicações de transplante hepático, correspondendo no HCFMUSP a 1/3 dos pacientes transplantados, após a implantação do MELD (Figura 4).

Figura 4 - Número de transplantes hepáticos (geral e em pacientes com carcinoma hepatocelular) realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP no período de 2002 - 2016 (Carrilho FC & D’Albuquerque LAC, 2016, dados não publicados)

Estudos nacionais foram publicados relatando a experiência de alguns serviços no transplante hepático de pacientes com carcinoma hepatocelular⁹⁵⁻⁹⁹. Freitas et al. publicaram em 2007 um estudo que avaliou 71 pacientes transplantados, 12 com diagnóstico de CHC. A sobrevida em 1 ano nos pacientes com CHC foi significativamente maior do que os pacientes sem CHC (100% versus 69,49%)⁹⁵. Na experiência de um grupo de transplante de Pernambuco, em 61 pacientes transplantados com CHC a

sobrevida em 12 e 24 meses foi de 73,8% e 65,6%, respectivamente. Os fatores não oncológicos relacionados com a sobrevida foram: a técnica cirúrgica e transfusão de sangue⁹⁶.

Em 2014, Costa et al. publicaram a experiência de 10 anos do grupo do Hospital Universitário Walter Cantídio, de Fortaleza, com 140 pacientes submetidos a transplante de fígado por carcinoma hepatocelular. A taxa de recidiva de CHC pós-transplante foi de 8,6%, com sobrevida em 5 anos de 71,4%. Os fatores relacionados com maior risco de recidiva foram o tempo de espera em lista de transplante, o número de nódulos e a presença de invasão vascular⁹⁷.

Machado et al. publicaram um estudo em 2015 onde foi tentado validar o modelo “Metroticket” em uma amostra de 109 pacientes com CHC. Nessa coorte, entretanto, o modelo “Metroticket” não foi capaz de prever a sobrevida em 5 anos⁹⁸.

Apesar da publicação desses e de outros estudos em transplante e CHC no Brasil, não existe nenhum estudo multicêntrico nacional, com uma casuística significativa, avaliando os resultados do transplante por carcinoma hepatocelular no nosso meio.

1.7 Justificativa

O carcinoma hepatocelular corresponde a uma causa importante de morbimortalidade por câncer no mundo. O transplante de fígado é o tratamento de escolha em pacientes com CHC precoce irressecável, por oferecer um tratamento potencialmente curativo para o tumor e também para a hepatopatia associada. A recidiva do CHC pós-transplante, entretanto, ainda apresenta impacto na sobrevida dos pacientes transplantados com este tumor.

Até onde pudemos constatar, não existem grandes estudos multicêntricos em nosso meio, analisando a taxa de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante e os fatores de risco associados com uma

maior chance de recidiva. A análise dos fatores prognósticos relacionados com a recidiva tumoral pode contribuir para a melhor seleção dos pacientes com diagnóstico de CHC candidatos a transplante, identificando o subgrupo de pacientes que potencialmente apresentarão maior benefício em termos de sobrevida e sobrevida livre de recidiva. Através desses dados, também será possível selecionar os pacientes transplantados com maior risco de recidiva, onde um rastreamento rigoroso do CHC pós-transplante deve ser realizado.

No Brasil, observamos um crescimento importante do número de transplantes de fígado, inclusive por carcinoma hepatocelular, sendo uma das principais indicações de transplante no nosso meio. No entanto, toda a legislação que rege o transplante de fígado no nosso país se baseia em dados de estudos internacionais. A realização de estudos nacionais, avaliando os resultados atuais do transplante de fígado em pacientes com CHC e os seus fatores prognósticos é de suma importância, diante da escassez de órgãos no nosso meio, para a identificação dos pacientes que vão apresentar maior benefício com o transplante, possibilitando uma análise crítica dos critérios de seleção para transplante vigentes no país.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a taxa de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante, em pacientes cirróticos com CHC, submetidos a transplante de fígado no Brasil na era MELD e identificar os fatores clínicos e anatomopatológicos relacionados com maior risco de recidiva do CHC pós-transplante.

2.2 Objetivos Secundários

- 1) Analisar as características demográficas, clínicas e a evolução dos pacientes submetidos a transplante hepático com carcinoma hepatocelular no Brasil na era MELD.
- 2) Avaliar a sobrevida dos pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular submetidos à transplante de fígado no Brasil.
- 3) Identificar os fatores clínicos e anatomopatológicos relacionados à sobrevida dos pacientes submetidos a transplante de fígado por carcinoma hepatocelular.
- 4) Avaliar o impacto dos diversos tratamentos para o carcinoma hepatocelular, realizados em pacientes em lista de transplante hepático, no risco de recidiva do CHC pós-transplante.
- 5) Avaliar as diferenças de sobrevida e recidiva tumoral pós-transplante, entre os pacientes transplantados que preencheram os Critérios de Milão estritos e os que foram incluídos nos Critérios de Milão Brasil.
- 6) Caracterizar, do ponto de vista clínico, a recidiva do CHC pós-transplante, analisando o tempo de surgimento, os sítios mais comumente acometidos, tratamentos realizados para recidiva e os fatores prognósticos envolvidos.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios básicos do código de Ética Médica sendo, portanto, a confidencialidade dos exames, um dos aspectos que foram rigorosamente respeitados. O estudo foi realizado em conformidade com a declaração de Helsinque, com todos os guias aplicáveis de boas práticas clínicas e regulamentos locais e nacionais. A documentação obtida foi utilizada exclusivamente para fins de obtenção das informações concernentes à pesquisa. Os dados clínicos e pessoais dos pacientes foram mantidos sob confidencialidade em local seguro e sob uso somente dos investigadores ou sob sua autorização. Adicionalmente, para preservar a confidencialidade e proteção dos pacientes, foram fornecidos dados demográficos, laboratoriais e prognósticos relevantes à análise estatística, mas nenhuma informação que pudesse resultar em identificação do indivíduo foi incluída. Foram removidas todas as informações de identificação descritas no regulamento de Proteção à Informação de Saúde. Este estudo foi aprovado como protocolo de pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 05 de dezembro de 2012, número 164.120.

3.2 Desenho do estudo

Este foi um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, com análise de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos, através da revisão de prontuário.

Em setembro de 2013, dezesseis grupos de transplante hepático no Brasil foram convidados a participar do estudo. Desses, treze grupos

concordaram em participar. Seis grupos da Região Sudeste, 3 grupos da Região Sul, 3 grupos da Região Nordeste e 1 grupo da Região Centro-Oeste (Figura 5).

Figura 5 - Relação de grupos de transplante de fígado participantes do estudo de acordo com o estado de origem

Foram incluídos, no estudo, pacientes de 13 centros de transplante de fígado no Brasil, sendo o centro coordenador do estudo o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A relação dos grupos de transplante hepático incluídos no estudo e pesquisadores responsáveis em cada centro está descrita no Anexo A.

3.3 Casuística

No período de setembro de 2013, até setembro de 2016, foram avaliados os dados de 1.406 pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático, no Brasil, após a

implantação do sistema MELD, no período de 07/2006 até 07/2015, em um dos 13 centros de transplante de fígado participantes do estudo.

O diagnóstico de CHC foi baseado nos critérios diagnósticos da Associação Europeia para Estudos do Fígado (*European Association for the Study of the Liver – EASL*)⁵⁵ e os critérios diagnósticos da Associação Americana para Estudo do Fígado (*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*)²¹.

3.3.1 Critérios de inclusão

- 1) Pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular, submetidos a transplante hepático no Brasil, após a implantação do sistema MELD, no período de 07/2006 até 07/2015.

3.3.2 Critérios de exclusão

- 1) Pacientes com dados insuficientes clínicos, laboratoriais, tumorais ou relacionados ao tratamento;
- 2) Pacientes submetidos a transplante com doador vivo;
- 3) Pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular como achado incidental no explante;
- 4) Pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular não confirmado no explante;
- 5) Pacientes com carcinoma hepatocelular da variante fibrolamelar;
- 6) Pacientes com diagnóstico no explante de tumor misto - Hepatocolangiocarcinoma.

3.4 Obtenção de dados

Um questionário (Anexo B) foi encaminhado para cada grupo de transplante hepático participante do estudo, para preenchimento dos dados demográficos, clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos, através da revisão de prontuário dos pacientes submetidos a transplante hepático por CHC. Em cada centro, um pesquisador foi designado como responsável pela coleta e envio dos dados. Para tanto, poderiam ser utilizados os questionários preenchidos para cada paciente ou uma planilha do Excel. As seguintes variáveis foram avaliadas:

3.4.1 Variáveis clínicas e laboratoriais

Os dados clínicos foram obtidos, retrospectivamente, por revisão de prontuário. Os seguintes dados foram obtidos: idade no momento do transplante, sexo, etnia, presença de cirrose hepática e etiologia da hepatopatia crônica. A função hepática foi avaliada no momento da inclusão em lista de transplante, de acordo com o escore de Child-Pugh¹⁷ e MELD¹⁸. Em relação às variáveis laboratoriais, foram obtidos os valores da alfa-fetoproteína no momento do diagnóstico do CHC e pré-transplante (AFP pré-TX) sendo, nesse caso, considerada apenas a AFP realizada até 3 meses antes do transplante.

3.4.2 Variáveis relacionadas ao transplante

Em relação ao transplante de fígado, foram coletados: a data do transplante, a data e o motivo de inclusão em lista de transplante (CHC, CHILD/MELD ou outras situações especiais) e a data de inclusão em situação especial. Também foi coletado o tipo de transplante realizado (doador falecido, “split” - fígado bipartido ou PAF – proveniente de pacientes

com polineuropatia amiloidótica familiar), se o paciente realizou ou não o re-transplante e se foi incluído ou não como “Down-staging”, segundo a Resolução SS nº 151, de 14 de agosto de 2010¹⁰⁰.

3.4.3 Variáveis relacionadas ao diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular pré-transplante

Em relação ao diagnóstico do CHC, foram solicitados os seguintes dados: data do diagnóstico, o método do diagnóstico (imagem, imagem + AFP ou biópsia) e o tipo de exame de imagem realizado para o diagnóstico: tomografia computadorizada de abdome (TC), ressonância magnética de abdome (RM), ultrassonografia de abdome (US) ou outros.

Foram obtidas as seguintes variáveis, através da análise dos exames de imagem realizados, no momento do diagnóstico do CHC, antes da inclusão em lista de transplante: número de nódulos e tamanho do maior nódulo (maior diâmetro da lesão). Através dos exames de imagem também foi avaliado o estadiamento tumoral, utilizando os Critérios de Milão²⁵ e os Critérios de Milão Brasil. Foram considerados dentro dos CMB pacientes que apresentassem o seguinte número de nódulos com diagnóstico de CHC: até 3 nódulos entre 2 e 3 cm ou 1 nódulo ≤ 5 cm + qualquer número de nódulos ≥ 1 cm e < 2 cm⁹⁴.

Os pacientes foram classificados, segundo os parâmetros clínicos e radiológicos, no momento do diagnóstico do CHC, de acordo com o sistema de estadiamento do BCLC em: CHC precoce (BCLC A), intermediário (BCLC B), avançado (BCLC C) e terminal (BCLC D)²⁰.

Os dados relacionados com o tratamento do CHC antes do transplante também foram extraídos do prontuário: a realização ou não do tratamento, a data do último tratamento, a resposta final ao tratamento de acordo com os critérios de mRECIST³⁰ no último exame de imagem pré-transplante e o tipo do tratamento realizado - quimioembolização ou embolização transarterial (TAE), ablação por radiofrequência, injeção percutânea de etanol (PEI),

ressecção cirúrgica ou tratamento combinado. Para os pacientes que não realizaram tratamento do CHC pré-transplante foi solicitado o motivo da não realização do tratamento, que foi dividido nas seguintes categorias: cirrose descompensada, tumor pequeno (sendo optado por aguardar o transplante), transplante realizado antes do tratamento programado e outros.

3.4.4 Variáveis Anatomopatológicas

A análise dos relatórios anatomopatológicos originais dos explantes, realizados em cada centro transplantador, centrou-se nos nódulos com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma hepatocelular e que se encontravam viáveis no explante: número de nódulos, diâmetro do maior nódulo, grau de diferenciação tumoral segundo a classificação de Edmondson e Steiner¹⁰¹, a presença de nódulos satélites e a presença de invasão vascular (IV). Os pacientes foram classificados como tendo ou não invasão vascular. Nos pacientes com invasão vascular, sempre que disponível, foi também registrado o tipo de invasão, macroscópica ou microscópica.

Assim como realizado nos exames de imagem, também foi solicitada a classificação dos pacientes, de acordo com o estadiamento tumoral no explante, em relação aos Critérios de Milão²⁵ e aos Critérios de Milão Brasil.

3.4.5 Variáveis relacionadas à recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Em relação à recidiva do CHC pós-transplante, avaliamos a taxa de recidiva tumoral, os fatores de risco para recidiva e as características da recidiva do CHC pós-transplante.

No seguimento do paciente pós-transplante, foram obtidos os seguintes dados do prontuário: realização do rastreamento do CHC pós-transplante e

presença ou não de recidiva do CHC. Nos pacientes com recidiva, foram coletados a data da recidiva, o método de diagnóstico (imagem, imagem + AFP ou biópsia), o local (intra-hepática x extra-hepática), AFP no momento do diagnóstico, se foi realizado algum tratamento e o tipo de tratamento realizado (PEI, RFA, TACE/TAE, cirurgia, radioterapia, Sorafenibe ou outras quimioterapias sistêmicas).

Também foi solicitado o tipo de imunossupressão utilizado no pós-transplante. De acordo com as medicações utilizadas, classificamos os esquemas terapêuticos em: inibidor de calcineurina (Tacrolimus ou Ciclosporina) em monoterapia, terapia combinada (um inibidor de calcineurina associado a um antimetabólico como Micofenolato Mofetila, Micofenolato sódico ou Azatioprina), inibidor de mTOR (Sirolimos ou Everolimos em monoterapia ou associado a outras medicações) e outros (quando não correspondesse a nenhum dos esquemas anteriores).

Para cálculo do tempo de recidiva, utilizamos o tempo entre o transplante de fígado e o diagnóstico da recidiva do CHC pós-transplante.

3.4.6 Evolução pós-transplante e sobrevida

Outro objetivo importante do estudo foi a análise da sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular no nosso meio. Foram solicitados para essa análise: evolução do paciente pós-transplante (vivo sem recidiva, vivo com recidiva, vivo com recidiva tratada e óbito), a data da última consulta ou data do óbito, a causa do óbito (CHC versus não-CHC) e a causa do óbito descritiva (recidiva do CHC pós-transplante, complicações perioperatórias, infecção, recidiva da hepatopatia de base e outras).

Para o cálculo da sobrevida, considerou-se como tempo zero a data do transplante de fígado e como evento foi considerado o óbito por qualquer causa. Nos pacientes submetidos a retransplante, consideramos, para o cálculo, a data do primeiro transplante. Foram censurados para cálculo da

sobrevida os pacientes que continuavam vivos, os pacientes que perderam seguimento e os pacientes que foram a óbito nos primeiros 30 dias pós-transplante.

3.5 Desfechos

Os seguintes desfechos foram analisados:

3.5.1 Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Foram avaliadas a taxa de recidiva do CHC pós-transplante e a localização da recidiva. O diagnóstico de recidiva foi dado através dos seguintes critérios:

- 1) Exame de imagem com surgimento de lesão hipervascularizada, compatível com recidiva do CHC intra ou extra-hepática.
- 2) Biópsia ou resultado de peça cirúrgica com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma hepatocelular em lesões intra ou extra-hepáticas que surgiram após o transplante.

A localização da recidiva foi subdividida em hepática, extra-hepática e hepática + extra-hepática.

3.5.2 Fatores de risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Os fatores de risco clínicos, radiológicos e anatomopatológicos foram analisados e correlacionados com a recidiva do CHC pós-TX. Também analisamos o impacto dos diversos tratamentos realizados para o CHC antes do transplante nas taxas de recidiva.

3.5.3 Sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático com carcinoma hepatocelular

Foi avaliada a taxa de sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático por carcinoma hepatocelular no Brasil e a influência da recidiva do CHC pós-TX na sobrevida. Também foram analisados fatores prognósticos relacionados com a sobrevida do paciente transplantado por carcinoma hepatocelular.

3.6 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão, enquanto as variáveis qualitativas como frequência (porcentagem).

As curvas de sobrevida e sobrevida livre de recidiva dos pacientes incluídos foram apresentadas em gráficos por meio do método de Kaplan-Meier¹⁰² e comparadas pela regressão de Cox¹⁰³ simples, considerando diferentes centros como estratos. A hipótese de proporcionalidade dos riscos foi verificada através dos resíduos de Schoenfeld¹⁰⁴.

Em uma segunda etapa, a análise de regressão múltipla foi realizada considerando as variáveis clinicamente relevantes e considerando diferentes centros como estratos. Pontos de corte foram encontrados a partir da avaliação do efeito da variável contínua na log (razão de risco), utilizando “splines” (estimativa por partes) restritos de ordem 3, com quatro nós pré-definidos¹⁰⁵.

Dados faltantes foram imputados através de múltipla imputação¹⁰⁶ com 5 réplicas, considerando “Predictive Mean Matching”¹⁰⁷ para variáveis contínuas e regressão Logística para variáveis categóricas, assumindo a hipótese de dados faltantes aleatórios.

Escores preditivos foram comparados através do índice IDI (“Integrated Discrimination Index”), com suas variantes M1¹⁰⁸, M2¹⁰⁹ e M3¹¹⁰, contabilizando, com diferentes formulações, as diferenças no recálculo da probabilidade de sobrevida, de um escore em relação a um escore referência. Intervalos de confiança 95% foram calculados tal que valores negativos indicam a superioridade do escore referência.

O nível de significância estabelecido para a análise foi de 0,05. O programa utilizado para todos os cálculos foi o programa estatístico R (pacotes dplyr, tidyr, broom, rms, mice e survIDINRI), versão 3.3.2¹¹¹.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Casuística

No período de setembro de 2013 até setembro de 2016, foram avaliados os dados de 1.406 pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular, submetidos a transplante hepático, encaminhados por 13 grupos de transplante de fígado do Brasil. Foram incluídos os pacientes transplantados após a implantação do MELD, no período de 07/2006 até 07/2015.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram elegíveis para análise final do estudo 1.119 pacientes. Dentre os 287 casos excluídos, os prontuários de 91 pacientes tinham dados insuficientes. Cento e vinte dois pacientes foram excluídos por terem o diagnóstico de CHC pós-transplante como achado incidental no explante. Oito foram excluídos por terem sido submetidos a transplante com doador vivo. Trinta pacientes foram excluídos pois realizaram o transplante antes de julho de 2006, ou seja, antes da implantação do sistema de alocação por gravidade (MELD). Oito casos foram excluídos por terem sido transplantados recentemente, com tempo de seguimento inferior a 12 meses até o término do estudo. Quatorze casos foram excluídos por ausência de confirmação do diagnóstico de CHC no explante e 14 casos por terem diagnóstico no explante de hepatocolangiocarcinoma (Figura 6).

Figura 6 - Fluxograma de pacientes incluídos no estudo

4.2 Características clínicas e demográficas

As características clínicas e demográficas dos 1.119 casos incluídos no estudo estão resumidas na Tabela 7. Os pacientes eram, na sua maioria, do sexo masculino (81%; 903/1.119) com uma idade média no momento do transplante de $58 \pm 8,2$ anos. Todos os pacientes apresentavam hepatopatia crônica associada ao CHC, sendo 99% (651/658) cirróticos. A hepatite C foi a etiologia mais associada a hepatopatia crônica e ao CHC, presente em 60% (669/1.118) dos pacientes. O álcool (13%; 143/1.118) foi o segundo fator etiológico mais comum, seguido pela hepatite B (12%; 140/1.118) e DHGNA (3%; 38/1.118).

No momento da inclusão em lista 45% (443/986) eram Child-pugh A, 43% (423/986) Child-pugh B e 12% (120/986) Child-pugh C, com MELD médio de $13 \pm 5,23$. A maioria dos pacientes era proveniente da Região Sudeste (70%; 781/1.119), 15% (165/1.119) da Região Nordeste, 11% (129/1.119) da Região Sul e 4% (44/1.119) da Região Centro-Oeste.

Tabela 7 - Características clínicas e demográficas dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular

Característica	Número/ Média (% ou DP)	n
Idade, anos	58 ± 8,2	1.115
Sexo, masculino	903 (81)	1.119
Raça		
Branca	815 (76)	1.073
Parda	166 (15)	1.073
Negra	73 (7)	1.073
Amarela	19 (2)	1.073
Região		
Sudeste	781 (70)	1.119
Nordeste	165 (15)	1.119
Sul	129 (11)	1.119
Centro-Oeste	44 (4)	1.119
Etiologia da cirrose		
VHC	669 (60)	1.118
Álcool	143 (13)	1.118
VHB	140 (12)	1.118
DHGNA	38 (3)	1.118
Criptogênica	53 (5)	1.118
Coinfecção	18 (2)	1.118
Outras	57 (5)	1.118
CHILD (inclusão em lista)		
A	443 (45)	986
B	423 (43)	986
C	120 (12)	986
MELD (inclusão em lista)	13 ± 5,23	1.055
Motivo de Inclusão em lista		
CHC	1.015 (91)	1.115
MELD	98 (8,8)	1.115
Outras situações especiais	2 (0,2)	1.115
“Down-staging”	78 (8)	1.032
Tempo de lista TX (meses)	9,8 ± 13,21	1.108
≤ 6 meses	562 (51)	1.108
6 – 12 meses	303 (27)	1.108
> 12 meses	243 (22)	1.108
Tipo de enxerto		
Doador falecido	1.103 (98,5)	1.119
PAF	11 (1)	1.119
SPLIT	5 (0,5)	1.119
Re-transplante	74 (7,5)	985

VHC: Vírus da hepatite C; VHB: Vírus da hepatite B; DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica; CHILD: Child-pugh Score; CHC: Carcinoma hepatocelular; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; PAF: polineuropatia amiloidótica familiar; SPLIT: Transplante do tipo “SPLIT-liver” ou fígado bipartido; DP:desvio padrão.

4.3 Características do carcinoma hepatocelular pré-transplante

Na maioria dos pacientes, o motivo de inclusão em lista foi o CHC (91%; 1.015/1.115). Setenta e oito pacientes (8%; 78/1.032) foram incluídos em lista por “Down-staging”. A maioria dos enxertos foi de doador cadáver (98,5%; 1.103/1.119), 11 enxertos provenientes de pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e 5 “splits” (fígado bipartido). Setenta e quatro pacientes (7,5%; 74/985) foram submetidos a re-transplante. O tempo médio de espera em lista de transplante foi de 9,8 meses, com uma mediana de tempo de lista de 5,9 meses (0 - 124). Um tempo de espera em lista de transplante ≤ 6 meses foi observado em 51% (562/1.108) dos pacientes, 6 a 12 meses em 27% (303/1.108) e > 12 meses em 22% (243/1.108) dos casos (Tabela 7).

Na figura 7 demonstramos as diferenças observadas no tempo de espera em lista de transplante, de acordo com a região do Brasil.

Figura 7 - Tempo de espera em lista de transplante hepático de acordo com a região do Brasil

As características clínicas e radiológicas do CHC pré-transplante estão resumidas na Tabela 8. Na maioria dos pacientes, o diagnóstico do CHC foi feito através de exames de imagem (95%; 1.035/1.091). O método de imagem mais utilizado para o diagnóstico do CHC foi a tomografia computadorizada de abdome (58%; 626/1.079). A ressonância magnética de abdome foi o método diagnóstico em 39% (423/1.079) dos casos. Em apenas 2% dos pacientes o diagnóstico foi realizado através de biópsia do nódulo. No momento do diagnóstico do CHC, a maioria dos pacientes apresentava 1 nódulo (67%; 720/1.082). Apenas 4% (45/1.082) dos casos apresentavam CHC multifocal (> 3 nódulos). O tamanho médio do maior nódulo tumoral no diagnóstico foi de 30 mm ($30 \pm 10,97$). Entretanto, 36% (390/1.078) dos casos apresentavam tamanho do maior nódulo > 30 mm.

No momento do diagnóstico do CHC pré-transplante, segundo o sistema de estadiamento do BCLC, 3% (24/904) dos pacientes encontravam-se no estágio muito precoce (BCLC 0), 81% (736/904) no estágio precoce (BCLC A), 11% (103/904) estágio intermediário (BCLC B) e 5% (41/904) estágio terminal (BCLC D), por conta da função hepática. Como esperado, nenhum paciente se encontrava no estágio avançado (BCLC C), já que a presença de invasão vascular e metástases extra-hepáticas são uma contraindicação para o transplante de fígado.

A partir do número total de nódulos e do tamanho do maior nódulo, nos exames de imagem no momento do diagnóstico do CHC, classificamos os pacientes como: dentro dos CM, fora dos critérios de Milão, mas dentro dos Critérios de Milão Brasil e fora de ambos os critérios (FC). Pelos exames de imagem, 85% (913/1.070) dos pacientes estavam dentro dos critérios de Milão, 8% (83/1.070) fora dos CM, mas dentro dos CMB e 7% (74/1.070) fora de ambos os critérios.

O valor da AFP no momento do diagnóstico variou de 0,7 a 52.953 ng/ml, com um valor médio de 410 ng/ml (± 2.657) e uma mediana de 12,3 ng/ml (0,7 – 52.953 ng/ml). A maioria dos pacientes apresentava AFP ≤ 10 ng/ml no momento do diagnóstico (47%; 340/730), com 80% (582/730) dos casos tendo AFP < 100 ng/ml. Quarenta e cinco pacientes (6%; 45/730)

apresentavam AFP maior que 1.000 ng/ml, no momento do diagnóstico. Quando analisamos o valor da AFP antes do transplante (AFP pré-TX), o valor médio foi de 211,5 ng/ml (± 1.472), com uma mediana de 9,7 ng/ml (0 – 40.800 ng/ml). Cerca de metade dos pacientes apresentava AFP pré-TX ≤ 10 ng/ml (51%; 495/978). Setenta e nove pacientes (8%) apresentavam AFP pré-TX > 400 ng/ml e desses, 35 apresentavam AFP pré-TX > 1.000 ng/ml.

A maioria dos pacientes (67%; 735/1.101) realizou tratamento do CHC em lista de transplante. Os tratamentos mais realizados foram a TACE/ TAE (80%; 589/735), seguidos pela terapia ablativa percutânea (injeção percutânea de etanol e/ou ablação por radiofrequência), realizada em 12% (87/735) – PEI 9% (66/735) e RFA 3% (21/735). Sete pacientes realizaram cirurgia como “tratamento ponte” para o transplante e 7% (52/735) dos pacientes realizaram mais de um tipo de tratamento (tratamento combinado), enquanto aguardavam na lista de transplante.

Analisamos a resposta ao tratamento, segundo os critérios de mRECIST³⁰, considerando a avaliação do último exame de imagem pré-transplante. Dos 735 pacientes tratados, a avaliação da resposta ao tratamento foi fornecida em 519 pacientes. Desses, 37% (192/519) apresentavam resposta completa ao tratamento, 38% (195/519) resposta parcial, 12% (62/519) doença estável e 13% (70/519) doença progressiva.

Tabela 8 - Características clínicas e radiológicas do carcinoma hepatocelular pré-transplante

Característica	Número/ Média (% ou DP)	n
Nº de nódulos- diagnóstico		
1	720 (67)	1.082
2 a 3	317 (29)	1.089
>3	45 (4)	1.089
Diâmetro do maior nódulo, mm	30,29 ± 10,97	1.078
≤30	688 (64)	1.078
>30	390 (36)	1.078
BCLC		
0	24 (3)	904
A	736 (81)	904
B	103 (11)	904
C	0 (0)	904
D	41 (5)	904
CrITÉrios de Milão- diagnóstico		
CM	913 (85)	1.070
CMB	83 (8)	1.070
Fora de ambos os critérios	74 (7)	1.070
AFP diagnóstico (ng/ml)	410,38 ± 2.657	730
≤10	340 (47)	730
10-100	242 (33)	730
100-400	68 (9)	730
400-1.000	35 (5)	730
>1.000	45 (6)	730
Tratamento do CHC em lista, sim	735 (67)	1.101
TACE/TAE	589 (80)	735
PEI	66 (9)	735
RFA	21 (3)	735
Cirurgia	7 (1)	735
Tratamento combinado	52 (7)	735
Resposta ao tratamento (m-RECIST)		
Resposta completa	192 (37)	519
Resposta parcial	195 (38)	519
Doença estável	62 (12)	519
Doença progressiva	70 (13)	519
AFP pré-transplante (ng/ml)	211,5 ± 1.472	978
≤10	495 (51)	978
10-100	323 (33)	978
100-400	81 (8)	978
400-1.000	44 (4,5)	978
>1.000	35 (3,5)	978

BCLC: Sistema de Estadiamento do *Barcelona Clinic Liver Cancer Group*. CM: Critérios de Milão; CMB: Critérios de Milão Brasil; AFP: alfa-fetoproteína; TACE: *TransArterial ChemoEmbolisation*; TAE: *TransArterial Embolisation*; PEI: *Percutaneous Ethanol Injection*; RFA: Radiofrequency ablation; mRECIST: RECIST modificado (*modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

4.4 Análise do Explante

Os dados referentes aos achados anatomopatológicos do explante foram obtidos a partir da revisão dos laudos originais do exame anatomopatológico, em cada centro e estão resumidos na Tabela 9. Na análise do explante, a maioria dos pacientes apresentava apenas 1 nódulo (44%; 454/1.023), com tamanho médio de 26 mm ($\pm$ 14,3). Entretanto, 19% (196/1.023) apresentavam CHC multifocal ($>$ 3 nódulos) e em 33,5% (346/1.023) dos casos o diâmetro do maior nódulo era $>$ 30 mm. Em relação ao grau de diferenciação tumoral, a maioria dos pacientes apresentava um CHC moderadamente diferenciado (71%; 707/1.001). Cento e cinco (10%) apresentavam CHC bem diferenciado e 120 pacientes (12%) CHC pouco diferenciado. Sessenta e nove casos (7%; 69/1.001) apresentavam necrose completa do tumor no explante pós-tratamento, não sendo possível avaliar o grau de diferenciação.

A invasão vascular foi observada em 26% (271/1.046) dos casos, segundo relatório anatomopatológico original. Dos pacientes com invasão vascular, o tipo de invasão vascular estava descrito em 243 pacientes. Em 89% (217/243) dos casos havia relato de invasão vascular microscópica e 11% (26/243) macroscópica. Os nódulos satélites foram descritos em 22% (211/950) dos explantes.

Como realizado nos exames de imagem pré-transplante, os pacientes foram classificados, a partir do número total de nódulos e do tamanho do maior nódulo no explante, em: dentro dos Critérios de Milão (70%; 757/1.082), fora dos Critérios de Milão, mas dentro dos Critérios de Milão Brasil (20,5%; 222/1.082) e fora de ambos os critérios (9,5%; 103/1.082).

Tabela 9 - Características anatomopatológicas do explante

Característica	Número/ Média (% ou DP)	<i>n</i>
Nº de nódulos		
1	454 (44)	1.023
2 a 3	373 (37)	1.023
>3	196 (19)	1.023
Diâmetro do maior nódulo, mm	26 ± 14,32	1.110
Invasão vascular, sim	271 (26)	1.046
Tipo de Invasão vascular		
Micro	217 (89)	243
Macro	26 (11)	243
Nódulos Satélites	211 (22)	950
Grau de diferenciação		
Necrose completa	69 (7)	1.001
Bem diferenciado	105 (10)	1.001
Moderadamente diferenciado	707 (71)	1.001
Pouco diferenciado	120 (12)	1.001
Crítérios de Milão- explante		
CM	757 (70)	1.082
CMB	222 (20,5)	1.082
Fora de ambos os critérios	103 (9,5)	1.082

Micro: invasão vascular microscópica; Macro: invasão vascular macroscópica CM: Critérios de Milão; CMB: Critérios de Milão Brasil; DP: desvio padrão.

4.5 Sobrevida e evolução pós-transplante

A sobrevida global dos pacientes submetidos a transplante de fígado com diagnóstico de CHC no nosso estudo foi em 1 ano 79% (IC 95%: 76,69 – 81,52), em 3 anos 72,5% (IC 95%: 69,72 – 75,26) e, em 5 anos, 63% (IC 95%: 58,81 – 65,97), com um tempo médio de seguimento de 28 meses (Figura 8). Para avaliação do impacto do carcinoma hepatocelular na sobrevida, foram excluídos os óbitos que ocorreram até 30 dias após o transplante (POI), que foram relacionados ao procedimento cirúrgico. Na figura 9, demonstramos a sobrevida global, excluindo os óbitos em até 30 dias. Observamos, nesses pacientes, uma sobrevida de 89% em 1 ano (IC 95%: 86,68 – 90,71), 81% em 3 anos (IC 95%: 78,65 – 83,9) e 75% em 5 anos (IC 95%: 71 – 77,63).

Figura 8 - Curva de sobrevida global dos pacientes transplantados com diagnóstico de carcinoma hepatocelular no Brasil

Figura 9 - Curva de sobrevida global dos pacientes transplantados com diagnóstico de carcinoma hepatocelular no Brasil excluindo os óbitos até 30 dias

Foram relatados, no período, 331 óbitos. Desses, 62 óbitos foram relacionados com a recidiva do CHC pós-transplante e 263 foram classificados como não relacionados com a recidiva tumoral (não-CHC). Em seis pacientes, não foi descrito se a causa do óbito teve ou não relação com o CHC. O óbito aconteceu no período pós-operatório do transplante de fígado (≤ 30 dias após a cirurgia) em 95 pacientes (29%; 95/331). As causas do óbito estão descritas na Tabela 10.

No final do estudo, 780 pacientes continuavam vivos. Desses, 761 estavam vivos e sem recidiva do CHC, 17 vivos com recidiva do CHC pós-TX e dois pacientes tinham apresentado recidiva do CHC, mas realizaram

tratamento e no momento do término do estudo estavam com a recidiva tumoral tratada. Oito pacientes perderam seguimento.

Tabela 10 - Causas de óbito nos pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular

Causa do óbito	Número (%)	<i>n</i>
Recidiva do CHC	62 (19)	331
Não-CHC	263 (79)	331
Infecção	72 (27)	263
Complicações perioperatórias	42 (16)	263
Outros tumores	10 (4)	263
Recidiva da hepatopatia	9 (3)	263
Cardiovascular	13 (5)	263
Outras	17 (7)	263
Não descritas	100 (38)	263
Desconhecida	6 (2)	331

CHC: carcinoma hepatocelular.

Em relação ao esquema imunossupressor, utilizado pós-transplante, na maioria dos pacientes (65%; 668/1.021), o esquema terapêutico foi a terapia combinada - um inibidor de calcineurina (Tacrolimus ou Ciclosporina) associado a um antimetabólico como Micofenolato Mofetila, Micofenolato Sódico ou Azatioprina. O inibidor de calcineurina foi utilizado como monoterapia em 27% dos casos (276/1.021). Os inibidores de mTOR (Everolimus ou Sirolimus) foram utilizados em 55 pacientes (5%; 55/1.021) em monoterapia ou associados a outras medicações. Vinte e dois pacientes utilizaram outros esquemas de imunossupressão.

4.6 Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

A recidiva do CHC pós-transplante foi observada em 8% (86/1.119) dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular, no nosso estudo. A curva de sobrevida livre de recidiva (SLR) está representada na Figura 10. A sobrevida livre de recidiva foi em 1 ano 94,4% (IC 95%: 92,95 – 95,95), em 3 anos 89,8% (IC 95%: 87,71 – 91,94) e, em 5 anos, 88,3% (IC 95%: 85,93 – 90,74).

Figura 10 - Curva de sobrevida livre de recidiva dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular no Brasil

Os dados clínicos da recidiva do CHC pós-transplante estão resumidos na Tabela 11. O tempo médio entre o transplante e o diagnóstico da recidiva foi de $12 \pm 9,3$ meses (1,4 – 51,4). Na maioria dos pacientes que evoluíram com recidiva, o diagnóstico aconteceu nos primeiros dois anos pós-transplante (85%; 73/86). O rastreamento do CHC pós-transplante foi realizado em 81% (760/937) dos pacientes transplantados, no nosso estudo. O método utilizado para diagnóstico da recidiva foi descrito em 78 pacientes. Na maioria dos casos (82%; 64/78), o diagnóstico foi feito através de exames de imagem, em 4 pacientes através da elevação da AFP sérica e em 6 casos o diagnóstico foi realizado através de biópsia.

Quarenta e sete pacientes (55%; 47/85) apresentaram recidiva do CHC extra-hepática sendo, os sítios mais frequentes, pulmão (19/47), ossos (12/47) e peritônio (4/47). Vinte e três pacientes (27%; 23/85) apresentaram recidiva hepática e 15 pacientes (18%; 15/85) apresentaram recidiva hepática e extra-hepática. A mediana do valor da AFP, no momento do diagnóstico da recidiva, foi de 235 ng/ml (1 – 60.500 ng/ml). A maioria dos pacientes (74%; 51/69) apresentava AFP elevada (> 10 ng/ml), no momento do diagnóstico da recidiva. Quarenta pacientes (58%; 40/69) apresentavam AFP > 100 ng/ml e, desses, 22 pacientes (32%; 22/69) apresentavam AFP maior que 1.000 ng/ml, no momento da recidiva tumoral pós-transplante.

O tratamento da recidiva do CHC pós-transplante foi realizado em 64% (50/78) dos casos. O Sorafenibe foi indicado em 37% (29/78) dos pacientes com recidiva. A cirurgia foi o tratamento de escolha em 7% (6/78) e 18% (14/78) dos casos realizaram tratamento combinado (ex: cirurgia + tratamento sistêmico +/- radioterapia). Dos pacientes que realizaram tratamento combinado, o Sorafenibe foi utilizado em associação com outras modalidades terapêuticas em 12 pacientes. Sendo assim, o Sorafenibe foi o tratamento mais utilizado, sendo indicado em 82% (41/50) dos pacientes tratados. Em 28 pacientes (36%; 28/78) foi indicado cuidados paliativos exclusivos.

Tabela 11 - Características da recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de fígado

Característica	Número (% ou DP)	n
Tempo TX- recidiva, média (meses)	12 ± 9,31	86
Tempo recidiva		
≤ 2 anos	73 (85)	86
> 2 anos	13 (15)	86
Localização		
Hepática	23 (27)	85
Hepática + extra-hepática	15 (18)	85
Extra-hepática	47 (55)	85
Pulmão	19 (40)	47
Ossos	12 (25,5)	47
Peritônio	4 (8,5)	47
Linfonodo	2 (4)	47
Múltiplos sítios	5 (11)	47
Outros	5 (11)	47
AFP (ng/ml), media	6.636,8 ± 15.174,5	69
AFP (ng/ml), mediana	235 (1 – 60.500)	69
AFP (ng/ml)		
≤10	18 (26)	69
10-100	11 (16)	69
100-400	10 (14)	69
400-1000	8 (12)	69
>1000	22 (32)	69
Tratamento da recidiva		
Sim	50 (64)	78
Não	29 (36)	78
Tipo de tratamento - recidiva		
Sorafenibe	29 (37)	78
Cirurgia	6 (7)	78
Radioterapia	1 (1)	78
Tratamento combinado	14 (18)	78
Cuidados paliativos	29 (37)	78

TX: transplante; AFP: alfa-fetoproteína; DP:desvio padrão.

4.7 Fatores de risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Os fatores de risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante foram divididos em fatores de risco antes da realização do transplante hepático (pré-TX) e fatores de risco do explante (ou pós-TX), para realização da análise estatística.

4.7.1 Variáveis pré-transplante e risco de recidiva do carcinoma hepatocelular

4.7.1.1 Variáveis clínicas e demográficas

Nós avaliamos o impacto das variáveis demográficas, como idade no momento do transplante, sexo, etiologia da hepatopatia, o escore de Child-Pugh¹⁷ e o MELD¹⁸ no momento da inclusão em lista e não houve diferença em termos de sobrevida livre de recidiva (Figuras 11 a 15).

Figura 11 – Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a idade do paciente no momento do transplante

Figura 12 – Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o sexo

Figura 13 – Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a etiologia da hepatopatia

Figura 14 – Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o escore de Child-Pugh¹⁷ no momento da inclusão em lista de transplante

Figura 15 – Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o MELD¹⁸ no momento da inclusão em lista de transplante

O motivo da inclusão em lista de transplante não teve impacto em termos de risco de recidiva tumoral pós-TX, quando comparamos os pacientes incluídos em lista por CHC com os pacientes incluídos pela insuficiência hepática/ MELD (Figura 16). Os pacientes incluídos em lista por “Down-staging” apresentaram uma sobrevida livre de recidiva semelhante aos pacientes incluídos em lista sem necessidade de “Down-staging”. Na figura 17, observamos que os pacientes incluídos em lista por “Down-staging” tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 83%, em 5 anos, enquanto os pacientes incluídos em lista e que não eram “Down-staging” apresentaram uma SLR de 89%, em 5 anos, e essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,069$).

Figura 16 – Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o motivo de inclusão em lista de transplante

Figura 17 – Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a inclusão em lista de transplante por “Down-staging”

4.7.1.2 Estadiamento tumoral pré-transplante

Em relação ao estadiamento do CHC no momento do diagnóstico (Figuras 18A e 18B), os pacientes com tumor único apresentaram uma maior sobrevida livre de recidiva, quando comparados aos pacientes com 2 - 3 nódulos ou com > 3 nódulos ($p = 0,004$). Os pacientes com tamanho do nódulo ≤ 30 mm apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 92%, comparada a 85% para os pacientes com tamanho do maior nódulo > 30 mm ($p = 0,002$).

Figura 18 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com: **A)** Número de nódulos no diagnóstico; **B)** Tamanho do maior nódulo no diagnóstico

Na figura 19, observamos que, quando classificamos os pacientes em relação aos Critérios de Milão nos exames de imagem do diagnóstico, os pacientes dentro dos CM apresentaram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 91%, enquanto os que estavam fora dos CM tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 79% ($p < 0,001$).

Figura 19 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão (CM) no diagnóstico

Quando subdividimos os casos em Critérios de Milão, Critérios de Milão Brasil e fora de ambos os critérios (Figura 20), os pacientes dentro dos CM apresentaram uma melhor sobrevida livre de recidiva do que os pacientes fora dos CM, mas dentro dos CMB, e do que os pacientes fora de ambos os critérios ($p < 0,001$). Também foi realizada a análise em relação aos Critérios de Milão Brasil (Figura 21). Os pacientes que se encontravam dentro dos CMB, nos exames de imagem do diagnóstico, tiveram um risco de recidiva menor do que os que estavam fora dos CMB ($p < 0,001$).

Figura 20 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão (CM) e Critérios de Milão Brasil (CMB) no diagnóstico

Figura 21 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão Brasil (CMB) no diagnóstico

4.7.1.3 Tempo de lista e tratamento do carcinoma hepatocelular pré-transplante

Quando analisamos o tempo de lista (tempo entre a inclusão em lista de transplante e o transplante de fígado), não observamos diferença em termos de sobrevida livre de recidiva entre os pacientes com maior ou menor tempo de espera em lista (Figura 22).

Figura 22 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o tempo de espera em lista de transplante

A realização ou não de “tratamento ponte” para o CHC na lista de transplante, a princípio, não teve impacto na sobrevida livre de recidiva. Entre os pacientes que realizaram algum tratamento não houve diferença no risco de recidiva tumoral entre os vários tipos de tratamento realizados (Figuras 23A e 23B).

Figura 23 - Curvas de sobrevida livre de recidiva de acordo com a realização ou não de “tratamento ponte” para o carcinoma hepatocelular pré-transplante (**A**) e de acordo com o tipo de tratamento realizado (**B**)

Quando analisamos, entretanto, a resposta radiológica no último exame de imagem pré-transplante, através dos Critérios de mRECIST³⁰ (Figura 24), os pacientes com resposta completa apresentaram uma maior sobrevida livre de recidiva, quando comparados aos pacientes com resposta parcial, doença estável ou doença progressiva ($p = 0,019$).

Figura 24 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a resposta radiológica ao tratamento realizado para o carcinoma hepatocelular pré-transplante pelos Critérios de mRECIST³⁰

4.7.1.4 Alfa-fetoproteína e risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Os níveis séricos de AFP, tanto no momento do diagnóstico quanto pré-transplante, foram fatores preditivos importantes de recidiva do CHC pós-transplante. Na figura 25, demonstramos a correlação entre os vários níveis de AFP, no momento do diagnóstico e a sobrevida livre de recidiva.

Figura 25 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico

Os pacientes com AFP > 400 ng/ml, no momento do diagnóstico, apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 70%, em 5 anos (Figura 26A), comparada com 91% de sobrevida livre de recidiva nos pacientes com AFP ≤ 400 ng/ml ($p < 0,001$). Quando considerado o valor de 1.000 ng/ml (Figura 26B), os pacientes com AFP > 1.000 ng/ml versus ≤ 1.000 ng/ml apresentaram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, respectivamente, de 67% e 90% ($p < 0,001$).

Figura 26 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico: **A)** AFP ≤ 400 ng/ml versus AFP > 400 ng/ml; **B)** AFP ≤ 1.000 ng/ml versus AFP > 1.000 ng/ml

Resultados semelhantes também foram observados nos pontos de corte de 100 ng/ml e 200 ng/ml (Figuras 27A a 27B).

Figura 27 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico: **A)** AFP ≤ 100 ng/ml versus AFP > 100 ng/ml; **B)** AFP ≤ 200 ng/ml versus AFP > 200 ng/ml

A AFP pré-transplante também foi um fator prognóstico importante de recidiva do CHC pós-TX. Na figura 28, demonstramos a correlação entre os níveis séricos de AFP pré-TX e a sobrevida livre de recidiva.

Figura 28 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante

Na Figura 29A, observamos que os pacientes com níveis séricos de AFP pré-TX ≤ 400 ng/ml apresentaram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 91%, comparada com 69% para os pacientes com AFP > 400 ng/ml ($p < 0,001$). Quando considerado o valor de 1.000 ng/ml (Figura 29B), os pacientes com AFP ≤ 1.000 ng/ml tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 90%, em 5 anos, comparada a 66% nos pacientes com AFP > 1.000 ng/ml ($p < 0,001$).

Figura 29 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante: A) AFP ≤ 400 ng/ml versus AFP > 400 ng/ml; B) AFP ≤ 1.000 ng/ml versus AFP > 1.000 ng/ml

Assim como observado para a AFP no momento do diagnóstico, resultados semelhantes também foram encontrados nos pontos de corte da AFP pré-TX de 100 ng/ml e 200 ng/ml (Figuras 30A e 30B).

Figura 30 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante: A) AFP ≤ 100 ng/ml versus AFP > 100 ng/ml; B) AFP ≤ 200 ng/ml versus AFP > 200 ng/ml

Realizamos uma avaliação do efeito da variável contínua na razão de risco, conforme descrito na metodologia, para definir o melhor ponto de corte do nível sérico de AFP, no diagnóstico do CHC e pré-transplante. Este ponto de corte encontrado corresponde ao nível sérico de AFP, a partir do qual não observamos mudanças no risco de recidiva determinado pela AFP. Encontramos, como pontos de corte, a AFP > 400 ng/ml no momento do diagnóstico e AFP > 200 ng/ml pré-transplante (Figuras 31 e 32).

Figura 31 – Ponto de corte da AFP no momento do diagnóstico do CHC em relação à sobrevida livre de recidiva

Figura 32 – Ponto de corte da AFP pré-transplante em relação à sobrevida livre de recidiva

4.7.1.5 Variáveis pré-transplante e recidiva – Regressões Simples e Múltipla de Cox

Quando analisamos os fatores de risco pré-TX, pela Regressão Simples de Cox, a análise univariada identificou, como fatores de risco de recidiva do CHC pós-transplante: a inclusão como “Down-staging”, o tamanho do maior nódulo > 30 mm, o número de nódulos > 3, estar fora dos Critérios de Milão e estar fora dos CMB no diagnóstico, doença progressiva pelo mRECIST e os níveis séricos da AFP, no diagnóstico e pré-transplante (Tabela 12). Na análise multivariada, o número de nódulos, o tamanho do maior nódulo e o nível sérico de AFP pré-TX, permaneceram como fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-transplante (Tabela 13). Utilizamos, para análise multivariada, os melhores pontos de corte encontrados para os níveis de AFP no diagnóstico (> 400 ng/ml) e pré-TX (> 200 ng/ml). Como os CM e CMB levam em consideração o tamanho e número de nódulos, não foram incluídos nessa primeira análise.

Tabela 12 - Análise univariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular

Variável	Regressão Simples de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Idade > 60 anos	1,31 (0,84 – 2,03)	0,240
Sexo masculino	0,72 (0,43 – 1,22)	0,221
Etiologia não VHC	0,75 (0,47 – 1,2)	0,224
Motivo de inclusão em lista, MELD	0,93 (0,44 – 1,98)	0,851
“Down-staging”, sim	2,14 (1,09 – 4,22)	0,027
MELD inclusão		
15 a 20	1,17 (0,61 – 2,26)	0,633
> 20	1,28 (0,5 – 3,25)	0,608
CHILD inclusão		
B	0,98 (0,58 – 1,66)	0,937
C	0,8 (0,33 – 1,95)	0,626
Tempo de lista		
6 a 12	0,95 (0,54 – 1,67)	0,857
> 12	1,11 (0,6 – 2,05)	0,749
Nº de nódulos diagnóstico		
2 a 3	1,94 (1,22 – 3,09)	0,005
>3	2,69 (1,12 – 6,42)	0,026
Tamanho maior diag >30 mm	1,85 (1,19 – 2,9)	0,007
Critérios de TX no diagnóstico		
CMB	3,02 (1,55 – 5,87)	0,001
FC	2,9 (1,49 – 5,67)	0,002
Critérios de Milão diag, não	2,86 (1,73 – 4,72)	< 0,001
CMB diag, não	2,52 (1,31 – 4,86)	0,006
AFP diagnóstico		
> 100 ng/mL	4,08 (2,39 – 6,94)	< 0,001
> 200 ng/mL	3,15 (1,82 – 5,44)	< 0,001
> 400 ng/mL	3,88 (2,21 – 6,82)	< 0,001
> 1.000ng/mL	4,09 (2,18 – 7,67)	< 0,001
Tratamento pré-TX	0,95 (0,52 – 1,73)	0,868
Tipo de tratamento		
PEI/RFA	1,13 (0,38 – 3,37)	0,826
CIR	1,92 (0,23 – 16,4)	0,55
Combinado	2,16 (0,87 – 5,34)	0,095
Resposta ao tratamento, não resposta	1,97 (1,02 – 3,81)	0,044
Resposta ao tratamento (mRECIST)		
Resposta parcial	1,79 (0,74 – 4,34)	0,195
Doença estável	2,49 (0,87 – 7,08)	0,088
Doença progressiva	3,08 (1,14 – 8,3)	0,026
AFP pré-transplante		
> 100 ng/mL	5,68 (3,5 – 9,2)	< 0,001
> 200 ng/mL	5,45 (3,3 – 8,99)	< 0,001
> 400 ng/mL	4,12 (2,38 – 7,16)	< 0,001
> 1.000 ng/mL	4,22 (2,06 – 8,63)	< 0,001

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; VHC: vírus da hepatite C; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; CHILD: Child-pugh Score; TX: transplante; CMB: Critérios de Milão Brasil; FC: fora dos Critérios de Milão e dos CMB; AFP: alfa-fetoproteína; PEI: injeção percutânea de etanol; RFA: ablação por radiofrequência; CIR: ressecção cirúrgica; mRECIST: *modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*.

Tabela 13 - Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Nº de nódulos diagnóstico		
2 a 3	2 (1,21 – 3,33)	0,007
>3	3,63 (1,47 – 9)	0,005
Tamanho maior diag >30 mm	2,33 (1,39 – 3,9)	0,001
“Down-staging”	0,87 (0,4 – 1,89)	0,751
Tratamento em lista, sim	0,82 (0,43 – 1,58)	0,558
AFP diagnóstico		
> 400 ng/mL	2,67 (0,77 – 9,23)	0,107
AFP pré-transplante		
> 200ng/mL	3,04 (1,4 – 6,6)	0,007

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; AFP: alfa-fetoproteína.

Realizamos uma segunda análise multivariada, para avaliação dos fatores de risco pré-TX de recidiva do CHC, retirando da análise o número de nódulos e tamanho do maior nódulo e incluindo os Critérios de Milão no diagnóstico. Os níveis séricos elevados de AFP pré-TX e estar fora dos Critérios de Milão no diagnóstico, permaneceram como fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-transplante (Tabela 14). Também, realizamos uma análise multivariada utilizando os Critérios de Milão Brasil, mas eles não permaneceram como fator de risco independente de recidiva (Tabela 15).

Tabela 14 - Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Critérios de Milão diagn, não	3,24 (1,71 – 6,12)	< 0,001
AFP diagnóstico > 400 ng/mL	2,63 (0,77 – 8,99)	0,108
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	3,28 (1,53 – 7,01)	0,003
Tratamento, sim	0,9 (0,48 – 1,68)	0,733
“Down-staging”, sim	0,67 (0,29 – 1,57)	0,36

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; AFP: alfa-fetoproteína.

Tabela 15 – Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão Brasil

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
CMB diagn, não	3,25 (0,74 – 14,29)	0,118
AFP diagnóstico > 400 ng/mL	2,67 (0,78 – 9,13)	0,104
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	3,18 (1,55 – 6,53)	0,002
“Down-staging”, sim	0,59 (0,13 – 2,74)	0,502
Tratamento, sim	0,86 (0,45 – 1,64)	0,650

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CMB: Critérios de Milão Brasil; AFP: alfa-fetoproteína.

4.7.2 Variáveis pós-transplante e risco de recidiva do carcinoma hepatocelular

Analizamos as variáveis pós-transplante em relação ao risco de recidiva tumoral pós-transplante. Quando avaliadas as características do tumor no explante, os pacientes que apresentavam > 3 nódulos tiveram um risco de recidiva tumoral significativamente maior, quando comparados com os pacientes com ≤ 3 nódulos (Figura 33). Em relação ao tamanho do maior nódulo no explante (Figura 34), os pacientes com diâmetro do maior nódulo ≤ 30 mm apresentaram melhor sobrevida livre de recidiva do que os pacientes com nódulo > 30 mm ($p < 0,001$).

Figura 33 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o número de nódulos no explante

Figura 34 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o tamanho do maior nódulo no explante

O grau de diferenciação tumoral também foi um fator de risco importante de recidiva do CHC pós-TX. Os pacientes com necrose completa do tumor no explante apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 98%, em 5 anos, enquanto os pacientes com CHC bem diferenciado, CHC moderadamente diferenciado e CHC pouco diferenciado, tiveram uma sobrevida livre de recidiva em 5 anos de 92%, 90% e 73%, respectivamente (Figura 35).

Figura 35 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o grau de diferenciação tumoral no explante

A presença de invasão vascular (microscópica e/ou macroscópica) e de nódulos satélites no explante também foram identificados como fatores de risco importantes de recidiva do CHC. Na Figura 36, demonstramos que os pacientes com invasão vascular (IV) no explante apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 71%, em 5 anos, versus 95% nos pacientes sem invasão vascular ($p < 0,001$). Quando analisado o tipo de invasão vascular (Figura 37), os pacientes com IV macroscópica apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de apenas 41%, em 5 anos, enquanto os pacientes com IV microscópica e sem invasão vascular apresentaram uma sobrevida livre de recidiva, respectivamente, de 72% e 95% ($p < 0,001$).

Figura 36 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a presença de invasão vascular no explante

Figura 37 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com o tipo de invasão vascular no explante

Os pacientes com nódulos satélites apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 79%, em 5 anos, significativamente pior do que os pacientes sem nódulos satélites (Figura 38), que apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 91% em 5 anos ($p = 0,001$).

Figura 38 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a presença de nódulos satélites no explante

Como demonstramos nas Figuras 39 e 40, o estadiamento tumoral, de acordo com os Critérios de Milão, também foi um fator preditivo importante de recidiva tumoral pós-transplante. Os pacientes dentro dos CM tiveram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 94%, enquanto os pacientes fora dos CM tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 79%, em 5 anos ($p < 0,001$). Quando considerado também os Critérios de Milão Brasil, os pacientes dentro dos CM, fora dos CM, mas dentro dos CMB e os pacientes fora de ambos os critérios apresentaram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 94%, 82% e 72%, respectivamente ($p < 0,001$). Os Critérios de Milão Brasil também demonstraram ser um fator prognóstico importante para o risco de recidiva tumoral pós-transplante (Figura 41).

Figura 39 – Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão (CM) no explante

Figura 40 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão (CM) e Critérios de Milão Brasil (CMB) no explante

Figura 41 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com os Critérios de Milão Brasil (CMB) no explante

Na avaliação dos fatores de risco pós-transplante, estudamos a influência da imunossupressão no risco de recidiva do CHC. Os pacientes que utilizaram Inibidores de mTOR (Sirolimus ou Everolimus) apresentaram pior sobrevida livre de recidiva, quando comparados aos pacientes que utilizaram um Inibidor de Calcineurina ou terapia combinada. Entretanto, como no Brasil os Inibidores de mTOR não são liberados para uso em todos os pacientes, provavelmente foram utilizados nos pacientes com fatores prognósticos ruins ou introduzidos após a recidiva do CHC pós-transplante (Figura 42).

Figura 42 - Curva de sobrevida livre de recidiva de acordo com a imunossupressão pós-transplante

4.7.2.1 Variáveis pós-transplante e recidiva – Regressões Simples e Múltipla de Cox

Utilizando a Regressão Simples de Cox, quando considerados os dados do explante, os fatores de risco de recidiva do CHC pós-transplante, foram: o número de nódulos, o tamanho do maior nódulo > 30 mm, a presença de invasão vascular, a presença de nódulos satélites, o grau de diferenciação tumoral (CHCPD), estar fora dos Critérios de Milão e estar fora dos Critérios de Milão Brasil no explante (Tabela 16).

Tabela 16 - Análise univariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Variável	Regressão Simples de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Nº de nódulos explante		
2 – 3	6,58 (0,89 – 48)	0,065
>3	12 (1,62 – 89,97)	0,015
Tamanho do maior nódulo >30 mm	2,13 (1,36 – 3,32)	0,001
Critérios de Milão, Não	3,67 (2,32 – 5,82)	< 0,001
CMB explante, não	3,85 (2,3 – 6,45)	< 0,001
Invasão vascular, sim	7,95 (4,85 – 13,03)	< 0,001
Tipo de Invasão Vascular		
Microvascular	6,72 (4,01 – 11,26)	< 0,001
Macrovascular	14,92 (6,58 – 33,86)	< 0,001
Grau de diferenciação		
Bem diferenciado	3,23 (0,37 – 28,28)	0,289
Moderadamente diferenciado	5,23 (0,72 – 38,25)	0,103
Pouco diferenciado	17,01 (2,26 – 128,22)	0,006
Nódulos satélites, sim	2,18 (1,34 – 3,53)	0,002

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CMB: Critérios de Milão Brasil.

Na análise multivariada (Tabela 17), a presença de invasão vascular e o tamanho do nódulo > 30 mm foram fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-TX.

Tabela 17 - Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	6,62 (3,96 – 11,04)	< 0,001
Nódulos satélites, sim	1,08 (0,63 – 1,84)	0,778
Número de nódulos > 3	3,17 (0,4 – 25,12)	0,274
Tamanho do maior nódulo > 30 mm	1,86 (1,19 – 2,93)	0,007

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

Realizamos uma segunda análise multivariada, considerando os Critérios de Milão no explante e retirando o número de nódulos e tamanho do maior nódulo. A presença de invasão vascular e estar fora dos CM no explante permaneceram como fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-transplante (Tabela 18).

Tabela 18 - Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	5,1 (3 – 8,68)	< 0,001
Nódulos satélites, sim	1,36 (0,81 – 2,27)	0,242
Grau de diferenciação – CHCPD	4,39 (0,55 – 35,13)	0,164
Critérios de Milão no explante, não	2,13 (1,3 – 3,49)	0,003

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CHCPD: carcinoma hepatocelular pouco diferenciado.

Diferente do que observamos em relação aos Critérios de Milão Brasil no momento do diagnóstico, quando realizada a análise multivariada, utilizando os CMB no explante, estes permaneceram como um fator de risco independente de recidiva do CHC pós-transplante. A presença de invasão vascular novamente se mostrou um fator prognóstico negativo (Tabela 19).

Tabela 19 - Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão Brasil

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	6,43 (3,85 – 10,71)	< 0,001
Nódulos satélites, sim	1,3 (0,78 – 2,16)	0,312
Grau de diferenciação - CHCPD	4,29 (0,54 – 33,86)	0,167
CMB no explante, não	2,96 (1,75 – 5,01)	< 0,001

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CHCPD: carcinoma hepatocelular pouco diferenciado; CMB: Critérios de Milão Brasil.

Para validação dos resultados encontrados no nosso estudo, realizamos, também, a avaliação dos fatores de risco de recidiva do CHC pós-transplante, pela Regressão Múltipla de Cox, utilizando “dados incompletos”. Observamos resultados semelhantes aos descritos acima. Esses resultados adicionais estão disponíveis no Anexo C.

4.8 Análise comparativa dos Critérios de Milão e Critério de Milão Brasil

Realizamos uma comparação dos Critérios de Milão Brasil com os Critérios de Milão, através do índice IDI (“Integrated Discrimination Index”) com suas variantes M1, M2 e M3. Através dessa análise, avaliamos a capacidade dos CMB de classificar corretamente os pacientes, em termos de sobrevida livre de recidiva, quando comparados aos CM, e se há ganho na capacidade de discriminar os pacientes que vão ou não apresentar recidiva. Fizemos duas análises, uma utilizando os dados do diagnóstico e outra os dados do explante. O esperado seria que esses índices apresentassem valores positivos, caso os CMB apresentassem maior capacidade de classificar corretamente os pacientes quanto ao risco de recidiva.

Nas Figuras 43A e 43B, demonstramos que em todas as 3 variantes do índice IDI (M1, M2 e M3) as estimativas apresentaram valores ≤ 0 e, na estimativa M2, que corresponde àquela com maior capacidade de comparação, observamos valores negativos. Assim, a partir desses resultados, podemos concluir que os Critérios de Milão Brasil apresentam performance inferior aos Critérios de Milão, na capacidade de classificar os pacientes em relação ao risco de recidiva tumoral pós-transplante, no paciente transplantado com CHC, não existindo vantagens em se utilizar este critério em substituição aos Critérios de Milão clássicos.

Figura 43 - Comparação entre o estadiamento utilizando os Critérios de Milão Brasil com o estadiamento utilizando os Critérios de Milão, no diagnóstico (**A**) e no explante (**B**), através do índice IDI ("Integrated Discrimination Index") e suas variantes - M1, M2 e M3.

4.9 Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante e sobrevida

A recidiva tumoral pós-transplante teve um grande impacto na sobrevida do paciente transplantado com CHC. Os pacientes transplantados que evoluíram com recidiva tumoral apresentaram uma sobrevida pós-recidiva em 1 ano de 34% (IC 95%: 24,46 – 46,18), 3 anos 18% (IC 95%: 10,25 – 30,08) e 5 anos 13% (IC 95%: 6,38 – 25,72). Figura 44.

Figura 44 - Curva de sobrevida global pós-recidiva dos pacientes transplantados que apresentaram recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Analizamos, dentre os pacientes que tiveram recidiva do CHC pós-transplante, os fatores prognósticos relacionados com pior sobrevida. O valor da AFP, no momento do diagnóstico da recidiva do CHC, foi um fator prognóstico importante. Na Figura 45, observamos a correlação entre os níveis séricos de AFP e a sobrevida. Os pacientes que apresentavam AFP > 1.000 ng/dl, no momento do diagnóstico, tiveram uma pior sobrevida, quando comparados aos pacientes com AFP < 1.000 ng/ml (Figura 46).

Figura 45 - Curva de sobrevida dos pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de acordo com o nível sérico da AFP

Figura 46 - Curva de sobrevida dos pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de acordo com os níveis séricos da alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico da recidiva: AFP ≤ 1.000 ng/ml versus AFP > 1.000ng/ml

A localização da recidiva do CHC pós-transplante também teve impacto no prognóstico. Os pacientes que apresentaram recidiva extra-hepática tiveram uma melhor sobrevida do que os pacientes com recidiva hepática ou hepática + extra-hepática (Figura 47). Na Figura 48, demonstramos que a realização de algum tipo de tratamento para a recidiva do CHC pós-transplante teve impacto na sobrevida do paciente com recidiva tumoral. Os pacientes que foram tratados apresentaram uma sobrevida, em 5 anos, de 34%, comparado com 10%, nos pacientes que não realizaram nenhum tipo de tratamento ($p < 0,001$).

Figura 47 - Curva de sobrevida dos pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de acordo com a localização da recidiva

Figura 48 - Curva de sobrevida dos pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante de acordo com a realização de tratamento para recidiva

4.10 Fatores prognósticos de sobrevida no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular

Avaliamos, como achado adicional do estudo, os fatores prognósticos relacionados com a sobrevida do paciente transplantado com carcinoma hepatocelular e o impacto dos fatores pré-transplante e pós-transplante nessa sobrevida. Os gráficos de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier estão disponíveis no Anexo D.

4.10.1 Variáveis pré-transplante e sobrevida - Regressões Simples e Múltipla de Cox

Quando analisamos os fatores pré-transplante relacionados com a sobrevida, a análise univariada pela Regressão Simples de Cox identificou como fatores prognósticos negativos: idade > 60 anos, sexo feminino, etiologia da hepatopatia (VHC), número de nódulos no diagnóstico (> 3), estar fora dos Critérios de Milão no diagnóstico e níveis séricos elevados de AFP no diagnóstico e pré-TX (Tabela 20).

Tabela 20 - Análise univariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante

Variável	Regressão Simples de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Idade > 60 anos	1,55 (1,16 – 2,06)	0,003
Sexo masculino	0,64 (0,46 – 0,88)	0,007
Etiologia não VHC	0,70 (0,52 – 0,96)	0,026
VHB	0,53 (0,31 – 0,91)	0,021
Outras	0,79 (0,56 – 1,12)	0,183
Motivo de inclusão em lista, MELD	1,13 (0,71 – 1,79)	0,613
“Down-staging”, sim	0,96 (0,52 – 1,78)	0,903
MELD inclusão		
15 a 20	0,87 (0,55 – 1,39)	0,572
> 20	1,67 (0,99 – 2,83)	0,057
CHILD inclusão		
B	0,97 (0,69 – 1,36)	0,838
C	1,14 (0,68 – 1,89)	0,625
Tempo de lista		
> 6	1,0 (0,73 – 1,37)	0,996
6 a 12	0,9 (0,62 – 1,3)	0,576
> 12	1,13 (0,78 – 1,64)	0,524
Nº de nódulos diagnóstico		
2 a 3	1,36 (1 – 1,86)	0,049
>3	1,98 (1,11 – 3,55)	0,021
Tamanho maior nódulo >30 mm	1,26 (0,94 – 1,7)	0,12
Crítérios de Milão diag, não	1,95 (1,24 – 3,06)	0,034
CMB diag, não	0,93 (0,5 – 1,72)	0,815
Crítérios de TX no diagnóstico		
CMB	1,49 (1,03 – 2,17)	0,004
Fora de critério	1 (0,54 – 1,87)	0,989
AFP diagnóstico		
> 100 ng/mL	1,63 (1,12 – 2,39)	0,011
> 200 ng/mL	1,67 (1,11 – 2,51)	0,013
> 400 ng/mL	1,76 (1,13 – 2,75)	0,012
> 1.000ng/mL	1,93 (1,13 – 3,28)	0,016
Tratamento pré-TX, sim	0,81 (0,55 – 1,17)	0,259
Tipo de tratamento		
PEI/RFA	1,14 (0,76 – 2,56)	0,282
CIR	1,21 (0,15 – 9,58)	0,855
Combinado	1,46 (0,74 – 2,86)	0,276
AFP pré-transplante		
> 100 ng/mL	1,86 (1,29 – 2,67)	0,001
> 200 ng/mL	1,63 (1,07 – 2,47)	0,023
> 400 ng/mL	1,45 (0,79 – 2,68)	0,078
> 1.000 ng/mL	2,43 (1,12 – 5,28)	0,146

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; CHILD: Child-pugh, CMB: Critérios de Milão Brasil; TX: transplante; AFP: alfa-fetoproteína; PEI: injeção percutânea de etanol; RFA: ablação por radiofrequência; CIR: ressecção cirúrgica.

Na análise multivariada, a idade, a etiologia da hepatopatia, o número de nódulos no diagnóstico e os níveis séricos de AFP no diagnóstico > 400 ng/ml permaneceram como fatores independentes de pior sobrevida pós-transplante (Tabela 21). Utilizamos, para análise multivariada, os melhores pontos de corte encontrados para os níveis de AFP no diagnóstico (> 400 ng/ml) e pré-TX (> 200 ng/ml).

Tabela 21 - Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Idade > 60 anos	1,69 (1,29 – 2,28)	< 0,001
Sexo masculino	0,77 (0,54 – 1,08)	0,125
Etiologia não VHC	0,7 (0,51 – 0,95)	0,025
MELD inclusão > 20	1,57 (0,88 – 2,8)	0,126
Nº de nódulos diagnóstico >3	2,35 (1,29 – 4,31)	0,006
Maior nódulo diagnóstico > 30 mm	1,61 (1,17 – 1,29)	0,004
“Down-staging”, sim	0,66 (0,34 – 2,23)	0,226
Tratamento pré-TX, sim	0,79 (0,53 – 1,19)	0,260
AFP diagnóstico > 400 ng/mL	2,29 (1,13 – 4,62)	0,025
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	1,08 (0,62 – 1,88)	0,775

RR: Razão de Risco; IC: intervalo de confiança; VHC: vírus da hepatite C; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; TX: transplante; AFP: alfa-fetoproteína.

Realizamos uma segunda análise multivariada, considerando os Critérios de Milão. A idade > 60 anos, a etiologia da hepatopatia (VHC), a AFP no diagnóstico (> 400 ng/ml) e os Critérios de Milão, no diagnóstico, permaneceram como fatores de risco independentes de pior sobrevida pós-transplante (Tabela 22). No entanto, quando realizamos esta análise utilizando os Critérios de Milão Brasil, apenas a idade > 60 e a AFP no diagnóstico > 400 ng/ml permaneceram como fatores de risco independentes de pior sobrevida (Tabela 23).

Tabela 22 - Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante considerando os Critérios de Milão no diagnóstico

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Idade > 60 anos	1,69 (1,26 – 2,27)	0,001
Sexo masculino	0,75 (0,54 – 1,06)	0,104
Etiologia não VHC	0,71 (0,51 – 0,97)	0,032
MELD inclusão > 20	1,54 (0,87 – 2,71)	0,137
CM no diagnóstico, não	1,91 (1,25 – 2,91)	0,003
“Down-staging”, sim	0,56 (0,27 – 1,15)	0,115
Tratamento pré-TX, sim	0,83 (0,56 – 1,24)	0,368
AFP diagnóstico > 400 ng/mL	2,31 (1,15 – 4,63)	0,023
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	1,11 (0,64 – 1,93)	0,704

RR: Razão de Risco; IC: intervalo de confiança; VHC: vírus da hepatite C; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; CM: Critérios de Milão; TX: transplante; AFP: alfa-fetoproteína.

Tabela 23 - Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante considerando os Critérios de Milão Brasil no diagnóstico

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Idade > 60 anos	1,51 (1,09 – 2,08)	0,012
Sexo masculino	0,78 (0,54 – 1,13)	0,183
Etiologia não VHC	0,77 (0,55 – 1,07)	0,123
MELD inclusão > 20	1,57 (0,85 – 2,9)	0,153
CMB no diagnóstico, não	1,57 (0,44 – 5,68)	0,489
Down-staging, sim	0,74 (0,21 – 2,62)	0,641
Tratamento pré-TX, sim	0,69 (0,44 – 1,1)	0,121
AFP diagnóstico > 400 ng/mL	2,7 (1,21 – 6,04)	0,021
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	0,81 (0,4 – 1,65)	0,563

RR: Razão de Risco; IC: intervalo de confiança; VHC: vírus da hepatite C; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; CMB: Critérios de Milão Brasil; AFP: alfa-fetoproteína.

4.10.2 Variáveis pós-transplante e sobrevida - Regressões Simples e Múltipla de Cox

Analizamos também o papel das variáveis pós-transplante, na sobrevida, através das Regressões Simples e Múltipla de Cox (Tabelas 24 e 25). Em relação às variáveis do explante, os fatores prognósticos negativos, pela análise univariada, foram: a presença de invasão vascular, a presença de nódulos satélites, estar fora dos Critérios de Milão e estar fora dos Critérios de Milão Brasil. Na análise multivariada, apenas a presença de invasão vascular e estar fora dos Critérios de Milão no explante, permaneceram como fatores de risco independentes de pior prognóstico.

Tabela 24 - Análise univariada de fatores prognósticos do explante de sobrevida

Variável	Regressão Simples de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Nº de nódulos explante		
>3	1,84 (0,93 – 3,63)	0,079
Tamanho do maior nódulo > 30 mm	1,09 (0,8 – 1,49)	0,576
Critérios de Milão, não	1,66 (1,23 – 2,25)	0,001
CMB explante, não	1,6 (0,33 – 6,45)	0,033
Invasão vascular, sim	2,09 (1,51 – 2,9)	< 0,001
Tipo de Invasão Vascular		
Microvascular	2,04 (1,43 – 2,9)	< 0,001
Macrovascular	2,71 (1,34 – 5,48)	0,006
Grau de diferenciação		
Bem diferenciado	0,96 (0,42 – 2,16)	0,914
Moderadamente diferenciado	1,31 (0,7 – 2,46)	0,406
Pouco diferenciado	2,01 (0,98 – 4,12)	0,057
Nódulos satélites, sim	1,56 (1,12 – 2,18)	0,009

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CMB: critérios de Milão Brasil.

Tabela 25 – Análise multivariada de fatores prognósticos no explante de sobrevida considerando os Critérios de Milão

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	1,8 (1,26 – 2,59)	0,001
Nódulos satélites, sim	1,25 (0,87 – 1,8)	0,228
Grau de diferenciação, CHCPD	1,24 (0,57 – 2,71)	0,582
Critérios de Milão no explante, não	1,46 (1,04 – 2,05)	0,028

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CHCPD: carcinoma hepatocelular pouco diferenciado.

Realizamos uma segunda análise multivariada, considerando os Critérios de Milão Brasil no explante. Apenas a presença de invasão vascular permaneceu como fator de risco independente de pior sobrevida (Tabela 26).

Tabela 26 - Análise multivariada de fatores prognósticos no explante de sobrevida considerando os Critérios de Milão Brasil

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	1,89 (1,31 – 2,72)	0,001
Nódulos satélites, sim	1,32 (0,92 – 1,9)	0,137
Grau de diferenciação, CHCPD	1,31 (0,6 – 2,83)	0,499
CMB no explante, não	0,36 (0,2 – 0,62)	0,051

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CHCPD: carcinoma hepatocelular pouco diferenciado; CMB: Critérios de Milão Brasil.

Quando consideramos, para análise multivariada, o número e tamanho do maior nódulo no diagnóstico, no lugar dos Critérios de Milão, apenas a presença de invasão vascular permaneceu como fator de risco independente de pior sobrevida (Tabela 27).

Tabela 27 - Análise multivariada de fatores prognósticos no explante de sobrevida considerando número de nódulos e tamanho do maior nódulo

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	1,89 (1,32 – 2,69)	< 0,001
Nódulos satélites, sim	1,12 (0,77 – 1,64)	0,559
Número de nódulos > 3	1,33 (0,63 – 2,82)	0,458
Tamanho do maior nódulo > 30 mm	1 (0,72 – 1,39)	0,985

RR: razão de risco; intervalo de confiança.

Como achado adicional do estudo, realizamos análises, através da Regressão Múltipla de Cox, retirando a AFP do diagnóstico e mantendo apenas a AFP pré-TX. O objetivo foi avaliar, de forma mais detalhada, o papel da AFP pré-Tx no risco de recidiva e na sobrevida do paciente transplantado com carcinoma hepatocelular. Estes resultados estão descritos no Anexo E.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Visão geral do estudo, descrição da casuística e distribuição por regiões

O carcinoma hepatocelular corresponde, nos dias atuais, a uma das principais causas de morbimortalidade por câncer no mundo. O transplante de fígado é o tratamento de escolha nos pacientes com CHC precoce e função hepática comprometida e/ou hipertensão portal, permitindo um tratamento curativo, tanto para o tumor quanto para a hepatopatia crônica associada¹⁹. O CHC representa uma das principais indicações de transplante de fígado no mundo, representando, nos dias atuais, 15 a 50% dos transplantes realizados, na maioria dos centros^{51,112,113}. No Brasil, também corresponde a uma das indicações mais frequentes de inclusão em lista¹¹⁴. Entretanto, existem poucos estudos, no nosso meio, avaliando o transplante hepático em pacientes com CHC e a maioria deles foi realizada com um número limitado de pacientes^{96-99, 115-117}.

Este corresponde ao primeiro estudo multicêntrico nacional que avaliou os pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante de fígado no Brasil. No nosso estudo, foram incluídos 1.119 pacientes, de 13 centros de transplante, provenientes de oito estados, englobando quatro regiões do país. Através desse estudo, realizamos uma caracterização clínica e demográfica dos pacientes transplantados com CHC no nosso meio e avaliamos a sua evolução, analisando a sobrevida e a taxa de recidiva do CHC pós-transplante. Estudamos também os fatores prognósticos relacionados com a recidiva tumoral e sobrevida do paciente transplantado com esse tumor.

No Brasil, como em todo país de dimensões continentais, existem diferenças importantes no que diz respeito às diversas regiões, inclusive em relação ao transplante de fígado e alocação de órgãos¹¹⁴. A maior parte dos pacientes do nosso estudo foi proveniente da Região Sudeste, sendo

responsável por 70% dos casos. Este dado reflete a heterogeneidade que existe hoje na distribuição do transplante de fígado no país, com a maior parte das equipes de transplante se concentrando nessa região. O Sudeste também corresponde à região com maior número de transplantes realizados por ano, sendo responsável por 934 dos 1.880 transplantes de fígado feitos no ano de 2016. Entretanto, a Região Sudeste também apresenta o maior número de pacientes aguardando transplante, refletindo, no tempo longo de espera em lista, nessa região. No Brasil, em dezembro de 2016, existiam 1.331 pacientes na lista de espera para transplante de fígado, sendo 721 (54%) da Região Sudeste e 340 (25,5%) da Região Sul⁹³.

6.2 Sobrevida global e causas de óbito

A sobrevida global dos pacientes submetidos a transplante de fígado com diagnóstico de carcinoma hepatocelular, no presente estudo, foi de 79% em 1 ano, 72,5% em 3 anos e 63% em 5 anos, com um tempo médio de seguimento de 28 meses. Esta sobrevida é um pouco pior do que a observada no Brasil para os transplantados de fígado de uma forma geral. Segundo os dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), a sobrevida em 5 anos nos pacientes transplantados de fígado (CHC e não-CHC), no Brasil, entre 2010 e 2016, foi de 68%, em 5 anos⁹³. A sobrevida encontrada no nosso estudo, em pacientes com CHC, entretanto, é comparável àquela observada nos EUA e na Europa, onde também se constatou uma pior sobrevida dos pacientes transplantados com tumores malignos primários de fígado, quando comparada a dos pacientes transplantados por outras causas^{112,118,119,120}. No Registro Europeu de Transplantes de Fígado (ELTR) de 2016, que analisou os dados de 117.654 pacientes submetidos a transplante hepático, entre 1988 – 2009, foi observada uma sobrevida de 63%, em 5 anos, nos pacientes transplantados com tumor maligno primário de fígado, e o CHC correspondeu a 87,3% desses tumores¹¹². Na América Latina, em um estudo multicêntrico que

incluiu 327 pacientes transplantados com CHC, a sobrevida global encontrada foi de 76,8% em 1 ano, 64,8% em 3 anos e 62,7%, em 5 anos¹²¹.

No nosso estudo, quando excluímos os pacientes que foram a óbito no pós-operatório imediato, observamos um ganho importante em termos de sobrevida. A sobrevida global, excluindo os óbitos em até 30 dias, foi de 89% em 1 ano, 81% em 3 anos e 75%, em 5 anos. Dos 331 pacientes que foram a óbito, 29% ocorreram nos primeiros 30 dias pós-transplante, demonstrando o grande impacto do período crítico dos primeiros meses pós-transplante, na sobrevida do paciente transplantado de fígado. As principais causas de óbito não relacionadas ao CHC, no estudo, foram infecção (27%; 72/263) e complicações perioperatórias (16%; 42/263). Outros estudos também demonstraram o impacto da mortalidade associada às complicações, nos primeiros meses pós-transplante, na evolução do paciente transplantado de fígado. No Registro Europeu de Transplante de Fígado, 1/4 dos óbitos aconteceram nos primeiros 30 dias pós-transplante e 46% nos primeiros 6 meses. As taxas de sobrevida também aumentaram, significativamente, nesse estudo, quando excluíram os óbitos que ocorreram nos primeiros 6 meses pós-transplante¹²⁰. Isso nos remete à importância da realização de estudos que identifiquem, de forma mais apurada, os fatores relacionados à mortalidade perioperatória no transplante de fígado, com o objetivo de implantar melhorias que aumentem a sobrevida do paciente transplantado, no nosso país.

Quando consideradas todas as causas, a recidiva do CHC pós-transplante foi responsável por 19% dos óbitos no nosso estudo, correspondendo à segunda causa em termos de frequência. Isso nos chama a atenção para o grande impacto da recidiva do CHC na sobrevida do paciente transplantado com esse tumor e a importância da avaliação dos fatores relacionados com o maior risco de recidiva, para seleção de pacientes que vão apresentar maior sobrevida com o transplante.

6.3 Recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante – Caracterização clínica, tratamento e fatores relacionados a sobrevida pós-recidiva

A recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante foi observada em 8% (86/1119) dos pacientes do presente estudo, com uma sobrevida livre de recidiva, em 1 ano de 94,4%, em 3 anos de 89,8% e, em 5 anos, de 88,3%. O tempo médio entre o transplante e o diagnóstico da recidiva foi de 12 meses e, na maioria dos pacientes com recidiva, o diagnóstico aconteceu nos primeiros dois anos pós-transplante (85%; 73/86). Os resultados encontrados no nosso estudo são satisfatórios, quando comparados com os dados provenientes de outros centros^{51,122,123}. A taxa de recidiva do CHC pós-transplante, nos estudos mais antigos, chegava a 50%. Nessa época, o transplante em pacientes com CHC era indicado para tumores mais avançados e multifocais⁴⁰⁻⁴³. Entretanto, a partir do momento que se passou a adotar critérios mais restritivos para o transplante, a taxa de recidiva observada, na maioria dos estudos, tem variado de 8 a 20%^{39,51,87-89}. No estudo multicêntrico latino-americano, a taxa de recidiva em 1, 3 e 5 anos foi de 7,3%, 12,8% e 15%, respectivamente, com um tempo médio entre o transplante e a recidiva de 13 meses¹²¹. Na experiência do Serviço de Transplante do Hospital Paul Brousse, França, em 493 pacientes transplantados com CHC, entre 1991 e 2013, a taxa de recidiva foi de 14,2%, em um tempo médio de 17 meses pós-transplante e 70% das recidivas aconteceram nos primeiros dois anos¹²⁴. Agopian et al. observaram recidiva tumoral em 117/865 (13,5%) dos pacientes transplantados com CHC, entre 1984 e 2013, na Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA). O tempo médio entre o transplante e a recidiva foi de 15 meses, nesse estudo¹²⁵. De' Angelis et al. publicaram uma revisão sistemática sobre recidiva de CHC pós-transplante, em 2015. A taxa média de recidiva, em 61 estudos, foi de 16%, com tempo médio entre o transplante e a recidiva de 13 meses (1 – 132 m)¹²².

Em relação à localização da recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante, a maioria dos pacientes da nossa casuística apresentou recidiva extra-hepática (55%; 64/78), sendo os sítios mais frequentes pulmão (40%), ossos (25,5%) e peritônio (8,5%). Vinte e três pacientes (27%) apresentaram recidiva hepática e 15 pacientes (18%) apresentaram recidiva hepática e extra-hepática. Vários estudos na literatura demonstraram resultados semelhantes, com uma maior frequência de recidiva do CHC pós-transplante extra-hepática^{51,123-125}. Na revisão sistemática publicada por De' Angelis e et al., em 1.021 pacientes com recidiva do CHC pós-transplante, 67% apresentavam recidiva extra-hepática¹²². Segundo os dados da literatura, a frequência da recidiva apenas extra-hepática varia de 50 a 60%, recidiva hepática e extra-hepática de 30 a 40% e apenas hepática de 15 a 40%. Nos pacientes com recidiva extra-hepática, os sítios mais acometidos são os pulmões (40 – 60%), ossos (25 – 30%), linfonodos (~10%), adrenais (~10%) e peritônio (~10%)^{51,122}, compatíveis com os resultados encontrados no nosso estudo. Isso nos chama a atenção para a necessidade da realização de uma avaliação mais ampla no rastreamento do CHC pós-transplante, que inclua além da alfa-feto proteína, tomografias de abdome total e tórax e cintilografia óssea. A recomendação do “Consenso Internacional de Transplante de Fígado para Carcinoma Hepatocelular” é que sejam realizadas TCs ou RM e alfa-feto proteína a cada 6 – 12 meses pós-transplante, mas não estabelece por quanto tempo o rastreamento deve ser realizado¹²⁶. Como demonstrado no presente estudo e também por outros grupos, a maioria das recidivas do CHC pós-TX acontece nos primeiros 2 anos^{51,123}. Assim, o que a maioria dos serviços de transplante faz e o que se preconiza nos dias atuais é a realização de rastreamento a cada 6 a 12 meses, nos primeiros 3 a 5 anos, com TCs e/ou RM e AFP^{51,126,127}. Alguns grupos recomendam a estratificação dos pacientes de acordo com o risco de recidiva para realização ou não do rastreamento¹²⁷. Entretanto, a realização do rastreamento do CHC pós-transplante, como deve ser realizado e se é custo-eficaz, ainda é motivo de debate na literatura e não existem estudos prospectivos, randomizados, avaliando esse tema^{51,127}. O objetivo da

realização do rastreamento é detectar a recidiva em um estágio inicial, onde o tratamento cirúrgico ou locorregional, com intenção curativa, possa ser realizado.

Existem poucos estudos na literatura avaliando o impacto do tratamento da recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante e nenhum estudo prospectivo, randomizado, controlado. Assim, as estratégias de tratamento nesse grupo de pacientes ainda não estão bem estabelecidas^{51,122,128}. Segundo os dados publicados em alguns estudos e na revisão sistemática realizada por De' Angelis et al., o tratamento cirúrgico é seguro e eficaz nos pacientes com recidiva do CHC pós-transplante localizada/unifocal, tanto extra-hepática quanto intra-hepática, sendo o tratamento de escolha nesses pacientes^{51,122,123,126}. Os pacientes com recidiva, nos quais é possível a realização de tratamento cirúrgico ou locorregional com intenção curativa, apresentam melhor sobrevida, quando comparados aos pacientes onde só é possível realizar tratamentos paliativos (TACE, Sorafenibe, Radioterapia, entre outros) ou cuidados paliativos exclusivos^{122,123}. Em um estudo publicado recentemente por Bodzin et al., em 857 pacientes transplantados com CHC, a recidiva tumoral pós-TX aconteceu em 12,4% dos pacientes, em um tempo médio de 15,8 meses. A sobrevida média pós-recidiva foi de 10,6 meses e os pacientes que receberam tratamento cirúrgico apresentaram uma sobrevida média de 27,8 meses, significativamente maior do que os pacientes que realizaram tratamento não cirúrgico (10,6 meses) ou que receberam apenas cuidados paliativos exclusivos (3,7 meses, $p < 0,001$)¹²⁹. No estudo do grupo francês do Hospital Paul Brousse, que teve como objetivo avaliar o impacto do tratamento cirúrgico da recidiva do CHC pós-transplante na sobrevida, a maioria dos pacientes (72,9%) apresentou recidiva extra-hepática, sendo o pulmão, ossos e linfonodos os sítios mais acometidos. A ressecção cirúrgica da recidiva, englobando casos de recidiva hepática e extra-hepática, foi realizada em 31,4% dos pacientes e estes apresentaram uma sobrevida média de 35 meses, significativamente maior do que a sobrevida de 15 meses observada nos pacientes onde o tratamento cirúrgico não foi possível ($p < 0,001$). Outros fatores relacionados

com melhor prognóstico, nesse estudo, foram a AFP < 100 ng/ml no momento da recidiva, a localização da recidiva extra-hepática e a recidiva unifocal¹²⁴. No estudo de Sapisochin et al. que reuniu a experiência de dois centros de transplante, um do Canadá e outro da Espanha, em 121 pacientes com recidiva do CHC pós-transplante, os fatores relacionados com melhor sobrevida, após recidiva, foram a realização de tratamento da recidiva com intenção curativa, AFP < 100 ng/ml no momento do diagnóstico da recidiva e a recidiva tardia (> 12 meses)¹³⁰.

No presente estudo, encontramos resultados similares. Os pacientes com AFP < 1.000 ng/ml e com recidiva extra-hepática apresentaram melhor prognóstico. Também demonstramos que a realização do tratamento da recidiva do CHC (cirúrgico e não cirúrgico) apresenta benefícios em termos de sobrevida. Os pacientes tratados apresentaram uma sobrevida média, em 5 anos, de 34%, enquanto os pacientes sem tratamento apresentaram sobrevida de apenas 10% ($p < 0,001$). No entanto, o tratamento só foi realizado em 64% (50/78) dos casos com recidiva tumoral. Também não foi possível avaliar adequadamente o impacto da realização do tratamento cirúrgico com intenção curativa na sobrevida, já que apenas seis pacientes (7%) receberam este tratamento. O Sorafenibe foi o tratamento mais utilizado, sendo indicado em 82% (41/50) dos pacientes tratados – em 29 pacientes como único tratamento e em 12 pacientes em associação com outras modalidades terapêuticas (TACE, Cirurgia, Radioterapia, entre outras). Não observamos diferença, em termos de sobrevida, entre os diversos tratamentos utilizados para recidiva, provavelmente pelo fato da grande maioria dos nossos casos ter tido diagnóstico em uma fase avançada e ter utilizado Sorafenibe.

No estudo de Na et al., os pacientes com recidiva do CHC pós-transplante que foram submetidos a tratamento com intenção curativa tiveram uma sobrevida média pós-recidiva de 33%, em 3 anos, superior aos pacientes submetidos a tratamentos paliativos (TACE, Sorafenibe, quimioterapia e/ou radioterapia), onde a sobrevida média observada foi de apenas 7,7%, em 3 anos. Entre os pacientes submetidos a tratamento

paliativo, nesse estudo, os que utilizaram Sorafenibe + Sirolimus tiveram melhor sobrevida¹³¹. Nagai et al. também demonstraram que o uso associado de Sorafenibe e Sirolimus levou a uma melhor evolução, no paciente com recidiva do CHC pós-transplante submetido a tratamento paliativo¹³². Outros estudos também demonstraram a segurança e eficácia do uso do Sorafenibe, com ou sem o inibidor de mTOR, no tratamento da recidiva do CHC pós-transplante, nos pacientes sem indicação de tratamento curativo, sendo demonstrado um benefício em termos de sobrevida, na maioria dos estudos¹²⁸. Segundo revisão sistemática sobre o tema, a sobrevida média com a utilização do Sorafenibe foi de 12,1 meses e Sorafenibe + IMTOR 18 meses, bem superior à sobrevida média de 3,3 meses observada nos pacientes que receberam apenas cuidados paliativos exclusivos¹²². O racional para utilização dos IMTOR nos pacientes com recidiva tumoral pós-transplante vem do fato de, além da ação imunossupressora, apresentarem propriedades antineoplásicas. Entretanto, o papel da mudança da imunossupressão nos casos de recidiva tumoral pós-transplante e da associação dos IMTOR ao Sorafenibe ainda não está bem estabelecido na literatura^{51,122,126}. No nosso estudo, não avaliamos o papel da associação de Sorafenibe + IMTOR no tratamento da recidiva, sendo objeto de estudos futuros.

A recidiva tumoral pós-transplante tem um grande impacto na sobrevida do transplantado com CHC, sendo associada a uma sobrevida média menor que um ano após o diagnóstico¹²³. A recidiva do CHC pós-transplante, em geral, acontece de forma multifocal e com rápida evolução, por conta da medicação imunossupressora associada, apresentando prognóstico reservado e levando a óbito na imensa maioria dos casos^{123,127,128}. No Registro Europeu de Transplantes a recidiva tumoral foi a causa do óbito em 11% dos pacientes que realizaram transplante de fígado¹²⁰. Na nossa casuística, a recidiva do CHC pós-transplante foi a segunda causa de óbito entre as descritas, sendo responsável por 19% dos pacientes que faleceram. Os pacientes que evoluíram com recidiva apresentaram uma alta mortalidade, com sobrevida, em 1 ano, de apenas 34%, em 3 anos 18% e

em 5 anos, 13%. Outros estudos também demonstraram o impacto da recidiva do CHC na sobrevida pós-transplante^{51,89}. Segundo revisão sistemática que incluiu 1.021 casos de recidiva do CHC pós-transplante, a sobrevida média pós-recidiva foi de 13 meses (0,1 – 112,5 m)¹²². No estudo realizado no Hospital Beaujon, França, todos os pacientes com recidiva foram a óbito em um tempo médio de $6,5 \pm 5$ meses¹³³. Na experiência do Hospital Paul Brousse, a sobrevida média pós-recidiva encontrada foi de 19 meses, com sobrevida em 1, 3 e 5 anos de 65%, 26% e 5%, respectivamente¹²⁴. No “Estudo Multicêntrico da América Latina de Transplante e CHC”, a recidiva tumoral foi a principal causa de óbito nos pacientes transplantados com CHC e a sobrevida média pós-recidiva foi 12 meses (5 – 26 m)¹²¹.

Para avaliação dos fatores relacionados com a sobrevida e risco de recidiva do CHC, separamos os fatores prognósticos em pré-transplante e pós-transplante. A avaliação dos dados pré-transplante tem como objetivo definir fatores prognósticos que possam contribuir para uma melhor seleção dos pacientes para transplante e fazer uma análise crítica dos critérios de seleção utilizados atualmente no Brasil. Já os fatores de risco pós-transplante, avaliados principalmente através da análise do explante, são fundamentais para definir os pacientes que apresentam um maior risco de recidiva tumoral pós-transplante. Isto nos permite identificar os pacientes nos quais um rastreamento pós-transplante da recidiva deve ser realizado e uma melhor alocação de recursos, além de eventualmente uma modificação na conduta em relação à imunossupressão pós-transplante. Além disso, a análise dos fatores prognósticos, no explante, nos permite validar alguns dos achados pré-transplante.

6.4 Impacto das características clínicas e demográficas na sobrevida e sobrevida livre de recidiva

Em relação às características clínicas e demográficas dos pacientes do nosso estudo, a maioria dos pacientes transplantados era do sexo masculino (81%), com idade média de 58 anos no momento do TX. Nenhum dos dois foi fator preditivo de recidiva do CHC pós-transplante. Entretanto a idade > 60 anos e o sexo feminino foram fatores relacionados com pior sobrevida global. Na análise múltipla pela regressão de Cox, a idade, mas não o gênero, permaneceu como fator de risco independente de pior sobrevida. Nos EUA, segundo os dados do registro anual da OPTN/SRTR, os pacientes submetidos a transplante de fígado (com e sem CHC) com idade > 65 anos também apresentaram pior sobrevida pós-transplante^{118,119}. Na Europa, numa avaliação dos resultados de 80.347 pacientes submetidos a transplante, de 1988 – 2009, com dados provenientes do Registro Europeu de Transplantes de Fígado (ELTR), também observou-se resultados semelhantes, com os pacientes com idade > 60 anos apresentando uma pior sobrevida¹²⁰. Em relação à influência do gênero, alguns estudos também demonstraram pior prognóstico em pacientes do sexo feminino, submetidas a transplante de fígado, principalmente em pacientes com Hepatite C; entretanto, os resultados na literatura ainda são controversos¹³⁴⁻¹³⁷.

A cirrose corresponde ao principal fator de risco relacionado ao carcinoma hepatocelular^{8,9}. No nosso estudo, 99% dos casos apresentavam cirrose associada. Este achado está de acordo com alta prevalência de cirrose, observada em pacientes com CHC, em estudos clínicos realizados no Brasil e no mundo^{8,10,11}. Por outro lado, devemos chamar a atenção para o fato de tratar-se de um estudo clínico, realizado no contexto do transplante hepático, onde os pacientes, em geral, apresentam tumores com contraindicação a ressecção cirúrgica, por um quadro de hepatopatia crônica mais avançada e hipertensão portal.

A hepatite C foi o fator etiológico mais associado ao carcinoma hepatocelular, no nosso estudo, sendo responsável por 60% dos casos,

refletindo a maior prevalência desse vírus como causa da hepatopatia crônica associada ao CHC, nos países ocidentais e também no Brasil^{4,5,7,10}. Em outros estudos, realizados no nosso meio em pacientes transplantados com CHC, observamos resultados similares, com o VHC sendo a etiologia mais relacionada a este tumor^{97-99,115,117}. Na Europa, a hepatite C é uma das principais indicações de transplante em pacientes com cirrose, com e sem CHC^{112,120}. O vírus C também corresponde a etiologia mais associada ao carcinoma hepatocelular, em pacientes submetidos a transplante de fígado, nos EUA^{72,113} e ainda permanece como o diagnóstico isolado mais comum entre os receptores de transplante hepático, nesse país¹¹⁸. Entretanto, esse cenário tem mudado, por conta das altas taxas de resposta virológica sustentada (RVS) e melhora da função hepática com os novos tratamentos disponíveis para hepatite C (DAAs – drogas de ação antiviral direta)^{118,119,138}. No último levantamento, realizado nos EUA, houve uma redução de 8% no número total de transplantes em pacientes com vírus C. Por outro lado, o número de receptores de fígado com doença hepática alcoólica aumentou em 17% e o de cirrose criptogênica em 11%, esta última representando, na maioria dos casos, os pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica¹¹⁸. Nos EUA, em pacientes transplantados com CHC, depois da hepatite C, as etiologias mais associadas são o álcool e a DHGNA¹¹³.

Na nossa casuística, o álcool também foi o segundo fator etiológico mais comum, seguido pela hepatite B e DHGNA. A doença hepática gordurosa não alcoólica correspondeu a 3% dos casos. Entretanto, se considerarmos os casos de cirrose criptogênica, onde grande parte pode corresponder a casos de DHGNA, somados corresponderiam a 8% dos pacientes. A DHGNA tem ganhado importância como etiologia associada ao carcinoma hepatocelular e como indicação de transplante de fígado. Com a prevalência crescente da obesidade e síndrome metabólica, nos países ocidentais, associada à redução da incidência de hepatite B através da vacinação e, mais recentemente, o tratamento da hepatite C com novos DAAs, no futuro, a DHGNA deve aumentar o seu papel como fator etiológico nos pacientes com CHC, se tornando uma das principais causas de hepatopatia

relacionadas ao carcinoma hepatocelular e uma das indicações mais frequentes de transplante de fígado^{113,139-141}. Também estima-se que, com a redução das indicações de transplante de fígado em pacientes com cirrose secundária a hepatite C (sem CHC) e retirada de lista por conta da melhora da função hepática após a cura com os DAAs, o CHC se torne a principal indicação de transplante hepático, em um futuro próximo¹⁴².

No presente estudo, a etiologia da hepatopatia não teve influência no risco de recidiva, mas teve impacto na sobrevida pós-transplante. Os pacientes com hepatite C tiveram pior sobrevida, quando comparados aos pacientes com outras etiologias. Já os pacientes com VHB tiveram melhor prognóstico, com uma sobrevida, em 5 anos, de 86%, comparada a 71%, nos pacientes com VHC e 78%, nos pacientes com outras etiologias. Nos EUA, os pacientes transplantados de fígado por hepatite C, com e sem CHC, apresentaram pior sobrevida a médio e longo prazo, quando comparados com outras hepatopatias¹¹⁹. Na Europa, no Registro Europeu de Transplantes de Fígado (ELTR), os pacientes transplantados com VHC apresentaram uma sobrevida, em 5 anos, de 64%, enquanto os pacientes com hepatite B e cirrose criptogênica tiveram ambos uma sobrevida de 79%, em 5 anos¹²⁰. A recidiva do vírus pós-transplante corresponde a principal causa de perda de enxerto e está associada à pior sobrevida no paciente transplantado com hepatite C¹⁴³. Com a aprovação dos novos DAAs e alto índice de cura observado, nos dias atuais, com o tratamento do VHC pós-transplante, a tendência, nos próximos anos, é que se observe um aumento na sobrevida do paciente transplantado com essa etiologia^{119,138}.

A maioria dos pacientes, no nosso estudo, apresentava função hepática preservada, no momento da inclusão em lista, com 45% dos pacientes sendo CHILD A e MELD médio de 13. Um dos resultados que ratifica este achado é o motivo para inclusão em lista. Em 91% dos casos, o CHC foi o motivo de inclusão em lista e a insuficiência hepática/MELD foi responsável por apenas 8,8% das indicações de transplante. Nos nossos resultados, nem a função hepática, nem o motivo da inclusão em lista, foram fatores

relacionados com um maior risco de recidiva ou com pior sobrevida pós-transplante.

6.5 Tempo de espera em lista, tratamento do carcinoma hepatocelular pré-transplante e “Down-staging”- Impacto na evolução pós-transplante

O tempo médio de espera em lista de transplante, na nossa casuística, foi de 9,8 meses. Metade dos casos tiveram um tempo de espera ≥ 6 meses e 22% dos pacientes um tempo de lista > 12 meses. Esse elevado tempo de espera é um reflexo da escassez de órgãos no país. Apesar de o Brasil ocupar o segundo lugar em termos de números absolutos de transplante no mundo, ocupa a 27ª posição em relação ao número de doadores efetivos⁹³.

O tempo médio de espera variou significativamente entre as regiões, sendo de 11 meses na Região Sudeste, 9 meses na Região Sul, 6 meses na Região Nordeste e 4 meses na Região Centro-Oeste. Isso demonstra a grande complexidade do nosso Sistema Nacional de Transplantes em termos de distribuição e alocação de órgãos e a heterogeneidade entre as diferentes regiões do Brasil. Nos EUA, que também corresponde a um país de grandes dimensões territoriais, também se observa uma grande variabilidade geográfica em termos de alocação de órgãos e quantidade de transplantes realizados em cada região^{118,119}.

O tempo de espera em lista é um fator importante a ser considerado no tratamento do paciente com CHC, candidato a transplante, e também na definição de políticas de saúde e critérios de seleção e pontuação em lista de transplante de fígado. Na nossa análise, o tempo de espera em lista não apresentou impacto na recidiva ou sobrevida dos pacientes transplantados com CHC. Uma explicação para esse achado seria o fato de um tempo prolongado em lista terminar levando a uma seleção de pacientes que apresentam CHCs com melhor biologia tumoral, já que conseguiram permanecer dentro dos critérios estipulados para realizar o transplante,

apesar do tempo longo de espera. Esta “seleção” dos tumores com melhor prognóstico termina não acontecendo nas regiões com tempo curto de lista. Com isso, as possíveis diferenças em termos de risco de recidiva e sobrevida, ocasionadas pela progressão tumoral, durante a lista, nos pacientes com tempo de lista > 6 meses, terminam sendo contrabalanceadas pela seleção de tumores com melhor comportamento biológico. Recentemente, nos EUA, houve uma modificação na política relacionada à alocação de pacientes para transplante. Os pacientes incluídos em lista com o diagnóstico de carcinoma hepatocelular terão que aguardar seis meses para ganhar os pontos adicionais para transplante. O objetivo dessa nova regra é observar o comportamento biológico do tumor, impedindo o transplante de pacientes que apresentem tumores com comportamento muito agressivo e também equilibrar melhor a distribuição de órgãos entre pacientes com e sem CHC, visto que, nos anos anteriores, se observou uma maior mortalidade e retirada de lista, por ausência de condições clínicas, nos pacientes sem-CHC, quando comparados aos pacientes com CHC^{144,145}.

Estudos já demonstraram que o risco de retirada da lista de transplante (“dropout”) aumenta significativamente quando o tempo de espera em lista ultrapassa 6 meses, com impacto na mortalidade em lista⁷⁶. Uma das limitações do nosso estudo foi o fato de não termos analisado a taxa de “dropout” em lista. Infelizmente, não tínhamos disponíveis os dados de cada centro referente aos pacientes que foram incluídos em lista de transplante por CHC e foram a óbito ou retirados de lista por perda de critério, enquanto aguardavam na fila de transplante. Para avaliar, mais profundamente, o impacto do tempo em lista na evolução do paciente transplantado com CHC no Brasil, seria importante realizar um estudo com análise de intenção de tratamento, onde a taxa de “dropout” e óbito em lista de transplante também fossem considerados.

O tempo prolongado em lista de transplante, observado no nosso meio, é um fato lamentável que, por outro lado, nos abre a possibilidade de novos estudos que avaliem o comportamento biológico tumoral, em pacientes com

CHC em lista, e os fatores prognósticos relacionados com risco de “dropout” e evolução pós-transplante, através de marcadores clínicos, laboratoriais e, inclusive, anatomopatológicos.

A realização de “tratamento ponte” para o carcinoma hepatocelular, em pacientes aguardando transplante, está indicada sempre que o tempo de espera em lista for superior a 6 meses, segundo os consensos internacionais, com o intuito de reduzir o risco de “dropout” em lista^{126,21,54,55}. No nosso estudo, 67% dos pacientes realizaram algum tratamento para o CHC na fila de espera para o transplante. Isso se correlaciona com o tempo médio de lista observado no país, que foi de 9,8 meses. Cerca de metade dos pacientes tiveram um tempo de lista > 6 meses. No estudo de Toso et al. que analisou os dados de transplante por CHC nos EUA, através do “Scientific Registry of Transplant Recipients database (SRTR)”, o tratamento pré-transplante foi realizado em 33% dos pacientes⁷². No estudo realizado no Hospital Beaujon, França, 72% dos pacientes receberam algum “tratamento ponte” para o transplante, sendo os mais utilizados a cirurgia, ablação por radiofrequência e quimioembolização transarterial¹³³.

Não existe uma recomendação específica de qual tratamento deve ser utilizado no paciente com carcinoma hepatocelular aguardando transplante¹²⁶, mas na maioria dos centros a TACE é o tratamento mais utilizado, seguido pela RFA e a combinação de TACE + RFA^{52,76}. A quimioembolização foi o “tratamento ponte” utilizado na grande maioria (80%) dos nossos pacientes. Isso reflete, em parte, a baixa disponibilidade de outros tratamentos locorregionais como RFA e PEI na maioria dos serviços de referência para CHC no Brasil. No estudo multicêntrico, a TACE também foi o tratamento mais realizado para o CHC no país, inclusive nos tumores em estágio precoce¹⁰.

Alguns estudos demonstraram que o “tratamento ponte” para o transplante pode ser um fator relacionado com melhor prognóstico, sendo observada uma maior sobrevida nos pacientes que realizam tratamento quando comparados aos pacientes sem tratamento¹⁴⁴. Entretanto, não existem estudos randomizados, controlados, demonstrando o papel do

“tratamento ponte” na evolução pós-transplante¹⁴⁷. A resposta ao tratamento locorregional também tem sido considerada um dos parâmetros utilizados para avaliação do comportamento biológico tumoral e parece ter papel no prognóstico do paciente pós-transplante^{78,146}. Alguns estudos demonstraram que os pacientes com resposta completa ao tratamento do CHC com TACE apresentaram melhor sobrevida pós-transplante do que os pacientes com resposta parcial^{148,149}.

No presente estudo, analisamos o papel da realização de “tratamento ponte” para o tumor antes do transplante na evolução do paciente transplantado com CHC. A princípio, não houve diferença na sobrevida global ou sobrevida livre de recidiva, quanto à realização de tratamento em lista ou no tipo de tratamento empregado. Entretanto, a resposta ao tratamento, avaliada através dos critérios de mRECIST³⁰ no último exame de imagem pré-TX, apresentou impacto na recidiva tumoral. Os pacientes com resposta completa ao tratamento apresentaram uma maior sobrevida livre de recidiva. A resposta completa foi observada em 37% dos pacientes tratados, resposta parcial em 38%, doença estável em 12% e doença progressiva em 13%. A sobrevida livre de recidiva foi de 93% para os pacientes com RC, 89% com RP, 87% com DE e 83% com DP ($p = 0,019$). Na análise univariada, os pacientes com doença progressiva apresentaram um maior risco de recorrência tumoral quando comparados aos pacientes com resposta completa (RR: 3,08 IC 95%: 1,14 – 8,3; $p = 0,026$). Na análise multivariada, entretanto, a resposta ao tratamento não foi um fator prognóstico independente de maior risco de recidiva. Em relação a sobrevida global, não observamos diferenças de acordo com a resposta ao tratamento.

Vários estudos de coorte retrospectivos observaram melhores resultados em termos de sobrevida e/ou sobrevida livre de recidiva nos pacientes que apresentaram boa resposta ao tratamento locorregional. Sandroussi et al. demonstraram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 84%, nos pacientes com resposta completa, significativamente melhor do que nos pacientes com doença progressiva (41%; $p = 0,003$)¹⁵⁰. No estudo de Lai et al., os pacientes com doença progressiva pelo mRECIST

apresentaram um risco de recidiva do CHC pós-transplante 3,5 vezes maior, quando comparados aos pacientes com resposta completa ($p < 0,001$)¹⁵¹. Kim et al. demonstraram uma melhor sobrevida livre de recidiva e menor taxa de recidiva tumoral nos pacientes com resposta completa ou parcial, quando comparados com os pacientes com doença estável ou progressiva (taxa de recidiva de 5,3% versus 17,6% respectivamente; $p = 0,01$)¹⁵². Vários estudos apresentaram resultados semelhantes, alguns deles, demonstrando benefício apenas na sobrevida livre de recidiva; outros, apenas na sobrevida global e, outros, benefício em ambas. Não existem, entretanto, estudos randomizados, controlados ou metanálises, avaliando o papel da resposta ao tratamento locorregional, na evolução pós-transplante, sendo essa uma questão importante a ser avaliada em outros estudos¹⁵³.

Apesar de se tratar de um estudo retrospectivo e multicêntrico, com as limitações que isso impõe, nosso estudo traz uma contribuição para literatura, demonstrando, em um número grande de pacientes, o papel do tratamento locorregional, através da avaliação da resposta ao tratamento pelos Critérios de mRECIST, na sobrevida livre de recidiva e risco de recidiva tumoral pós-transplante.

Quando fizemos a correlação entre os dados dos exames radiológicos pré-transplante e os dados do explante disponíveis, apesar da resposta completa pelos Critérios de mRECIST ter sido observada em 37% dos pacientes avaliados, no explante, só tivemos 7% dos casos com relato de necrose completa. Entretanto, os dados referentes à resposta ao tratamento pelos Critérios de mRECIST, nos exames de imagem, só foram fornecidos para 519 pacientes. Além disso, não foi objetivo do nosso estudo realizar a correlação entre os achados dos exames radiológicos pré-transplante e os dados do explante. Para esta análise, seria necessária uma revisão tanto das imagens, quanto da anatomia patológica. Por ser um estudo multicêntrico, retrospectivo, uma avaliação como essa se torna muito difícil de ser realizada. No futuro, pretendemos realizar outro estudo, com um número menor de pacientes, avaliando detalhadamente os dados de imagem pré-transplante e sua correlação com o explante.

O transplante de pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a “Down-staging” é sempre um grande debate na literatura e ainda é um assunto controverso. No Brasil, desde 2010 são aceitos para inclusão em lista os pacientes que foram submetidos a tratamento locorregional e conseguiram atingir os critérios aceitos para inclusão em lista por CHC (“Down-staging”)¹⁰⁰. Em nosso estudo, 78 pacientes (8%) foram incluídos em lista e transplantados após a realização de “Down-staging”. Quando comparamos este grupo com os pacientes incluídos em lista e que não realizaram “Down-staging”, não observamos diferenças tanto em relação à sobrevida global quanto em relação à sobrevida livre de recidiva. Os pacientes incluídos, após “Down-staging”, apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 83%, enquanto os pacientes que não realizaram “Down-staging” tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 89%, e essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,069$). Na análise univariada, a inclusão por “Down-staging” foi um dos fatores de risco associados a maior recidiva do CHC pós-transplante, entretanto esse dado não se confirmou na análise multivariada. Em relação à sobrevida, também, não observamos diferença entre os dois grupos. Os pacientes incluídos por “Down-staging” apresentaram uma sobrevida de 78%, em 5 anos, semelhante aos pacientes incluídos sem “Down-staging” que tiveram uma sobrevida de 75%, em 5 anos ($p = 0,646$).

Vários estudos foram realizados demonstrando bons resultados em termos de sobrevida e sobrevida livre de recidiva, nos pacientes submetidos a “Down-staging”. Entretanto, poucos estudos utilizaram grupo controle (dentro dos Critérios de Milão) para comparação e tiveram tempo adequado de seguimento pós-transplante⁷⁸. Na última série publicada pelo grupo da Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF), os resultados encontrados foram semelhantes em termos de sobrevida e sobrevida livre de recidiva. Os pacientes incluídos em lista por “Down-staging” apresentaram uma sobrevida de 78% e SLR de 91%, em 5 anos, semelhante aos pacientes incluídos dentro dos Critérios de Milão, com 81% de sobrevida e 88% de sobrevida livre de recidiva¹⁵⁴. O grupo de Bolonha, na Itália, também

observou resultados semelhantes em termos de sobrevida livre de recidiva entre os pacientes incluídos por “Down-staging” e os incluídos sem necessidade de “Down-staging”¹⁵⁵.

No estudo realizado por De Luna et al., de Stanford, os pacientes submetidos a “Down-staging” apresentaram uma sobrevida, em 3 anos, de 79%, semelhante aos pacientes dentro dos Critérios de Milão, com sobrevida de 82%, em 3 anos ($p = 0,51$)¹⁵⁶.

No Brasil, um estudo realizado por Massarollo et al. foi recentemente publicado, não sendo observada diferença em termos de sobrevida global entre os pacientes que foram incluídos ou não por “Down-staging”. A sobrevida em 3 e 5 anos foi, respectivamente, 72% e 66,1% nos pacientes submetidos a “Down-staging” e 68,4% e 63,9% no grupo incluído dentro dos Critérios de Milão Brasil ($p = 0,483$). Esse estudo utilizou o banco de dados da Central de Transplante da Secretaria de Saúde do Estado de SP¹¹⁵.

Outros estudos também demonstraram bons resultados em termos de sobrevida e sobrevida livre de recidiva, nos pacientes transplantados por “Down-staging”⁷⁸. Entretanto, a grande dificuldade em relação à análise dos estudos a cerca de “Down-staging” é a grande variedade de protocolos, com regras diferentes em relação ao estadiamento tumoral inicial, vários tipos de tratamento disponíveis e grande heterogeneidade, nos critérios de resposta, utilizados para definir o sucesso na realização do “Down-staging”¹⁴⁶.

Segundo a “Conferência Internacional de Consenso em Transplante e CHC”, o transplante após “Down-staging” deve atingir uma sobrevida, em 5 anos, comparável aos pacientes que atingem critérios para transplante sem precisar de “Down-staging”¹²⁶. O grande problema de vários estudos neste tema é a ausência de protocolos estabelecidos e limites bem definidos para o estadiamento tumoral antes da realização do “Down-staging”. A aplicação do “Down-staging” requer, idealmente, um protocolo que conte com cinco componentes essenciais: critério de elegibilidade, objetivos (“end-points”), seleção do tipo de terapia locorregional, período de observação mínimo após se conseguir o “Down-staging” e critérios de falha ao tratamento e exclusão do transplante^{78,146}.

No protocolo de “Down-staging” da UCSF, o limite superior para o estadiamento tumoral inicial, antes do tratamento locorregional, inclui um tumor ≤ 8 cm, 2 - 3 tumores, cada um ≤ 5 cm e a soma dos maiores diâmetros ≤ 8 cm ou 4 a 5 tumores, cada um ≤ 3 cm e a soma dos maiores diâmetros ≤ 8 cm¹⁵⁴. No estudo realizado por Ravaioli et al., em Bolonha, Itália, os limites incluíam: tumor único ≤ 6 cm, 2 tumores, cada um ≤ 5 cm e 3 a 5 tumores, cada um ≤ 4 cm, com a soma total dos diâmetros máximos dos tumores ≤ 12 cm¹⁵⁵. Alguns estudos utilizam o UNOS T3 ou o volume total do tumor ≤ 250 cm³ como critério para seleção¹⁴⁶. O critério de elegibilidade proposto na “Conferência Americana Nacional de CHC” foi uma modificação dos critérios da UCSF, utilizando critérios semelhantes, mas excluindo os pacientes com 4 a 5 nódulos¹⁵⁷.

A quimioembolização é o tratamento mais utilizado nos estudos para realização de “Down-staging”, já que são em geral tumores grandes e/ou multifocais. Alguns estudos têm demonstrado também o papel da radioembolização no “Down-staging”^{78,146}. A radioembolização, entretanto, é um procedimento de alto custo e pouco disponível no nosso meio. Outras terapias locorregionais, como ablação por radiofrequência, injeção percutânea de etanol e “microwave”, também podem ser utilizadas de forma complementar ou em casos refratários a TACE¹⁵⁸. A maioria dos estudos utilizou os “Critérios de Milão” como objetivo a ser atingido para o “Down-staging” e inclusão em lista de TX. Outros utilizaram como critério de resposta e sucesso com “Down-staging” os critérios de mRECIST³⁰. O ideal é que a avaliação da resposta ao tratamento para inclusão por “Down-staging” se baseie na medida do diâmetro máximo das áreas viáveis do tumor, avaliadas através de exames radiológicos contrastados (TC e RM). A medida do tamanho não deve incluir as áreas de necrose resultantes do tratamento locorregional, seguindo os princípios do EASL (*European Association for the Study of Liver Disease*)¹⁵⁹ e do mRECIST (*modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)³⁰, que são recomendados nos principais guidelines internacionais de CHC^{54,55}.

Como já relatado, no Brasil, o “Down-staging” passou a ser aceito, a partir de Agosto de 2010¹⁰⁰. Existem algumas considerações que merecem ser pontuadas em relação aos critérios utilizados atualmente no nosso país. Na legislação brasileira não existe uma determinação a respeito do critério de elegibilidade em termos de estadiamento tumoral (número ou tamanho de nódulos) antes da realização do “Down-staging”, sendo excluídos apenas pacientes com invasão vascular ou metástases extra-hepáticas. Além disso, diferente de outros países, a TACE corresponde ao único procedimento aceito para realização de “Down-staging”. A medida do tamanho dos nódulos após tratamento locorregional, segundo nossa legislação, ainda se baseia nos critérios de RECIST¹⁶⁰, onde se considera a medida dos maiores diâmetros do tumor, independente da presença ou não de necrose¹⁰⁰. Assim, é necessária uma redução do tamanho total dos tumores para dentro dos Critérios de Milão Brasil e não apenas da área viável. Isso termina restringindo a inclusão de casos tratados com sucesso, mas que a área de necrose ainda não sofreu redução. Por outro lado, o objetivo que se busca com o “Down-staging” é atingir os CMB para inclusão em lista, que são critérios expandidos em relação aos Critérios de Milão.

Se por um lado a legislação brasileira apresenta critérios expandidos, não considerando os tumores < 2 cm, por outro também é restritiva, na medida em que, para inclusão por “Down-staging”, é necessária uma redução do tamanho total do tumor para os critérios estabelecidos e não apenas da área tumoral viável. Um paciente, por exemplo, que apresente um tumor inicial de 7 cm, com excelente resposta a TACE e resposta completa ao tratamento pelos Critérios de mRECIST³⁰, com necrose de todo o tumor, não será incluído, já que a área de necrose não reduziu para tamanho menor que 5 cm. Já um paciente que apresente um CHC multifocal, por exemplo, com 1 nódulo de 5 cm e outros 10 nódulos, todos menores que 2 cm poderá ser incluído em lista, segundo nossa legislação¹⁰⁰.

Outro ponto importante é a avaliação do comportamento biológico tumoral, antes da inclusão do paciente em lista por “Down-staging”. No paciente submetido com sucesso a “Down-staging” é recomendado um

período mínimo de observação, antes da inclusão em lista de transplante, com o objetivo de avaliar a estabilidade dos tumores e manutenção dos critérios de resposta utilizados, selecionando assim pacientes que realmente apresentem CHCs com uma biologia tumoral favorável^{78,146}. No protocolo de “Downs-staging” da UCSF, um período mínimo de observação de 3 meses tem sido utilizado¹⁵⁴. Alguns países também consideram outras características do tumor, como a apresentação como tumor infiltrativo ou os níveis elevados de AFP, como critérios adicionais de exclusão de pacientes candidatos ao transplante⁷⁸. Segundo as recomendações da “Conferência Nacional Americana de CHC”, o transplante não deve ser realizado em pacientes com AFP > 1.000 ng/mL, exceto se apresentar redução para níveis < 500 ng/mL após terapia locorregional¹⁵⁷.

No Brasil, não existe um período mínimo de observação necessário, após a realização do “Down-staging”, para inclusão em lista e também não incorporamos a avaliação de nenhum marcador de biologia tumoral, como AFP, como pré-requisito. Em um país, onde o tempo de lista de TX é bastante variável de acordo com a região, corremos o risco de transplantar tumores agressivos e com biologia tumoral não favorável, em regiões com menor tempo de espera.

Diante do exposto, apesar dos bons resultados encontrados no nosso estudo, em termos de sobrevida e sobrevida livre de recidiva nos pacientes transplantados incluídos por “Down-staging”, é fundamental uma revisão dos critérios utilizados, atualmente, no Brasil, para inclusão em lista de transplante. Torna-se necessária uma definição de regras e protocolos mais detalhados para inclusão em lista de pacientes por “Down-staging”, com definições claras para os critérios de entrada, em relação ao estadiamento tumoral pré-tratamento. Também, uma revisão da forma de avaliação pelos exames de imagem pós-tratamento, que deve ser feita através dos critérios de mRECIST³⁰ ou EASL¹⁵⁹, a incorporação da avaliação de marcadores de biologia tumoral, como AFP, como critério de seleção e da obrigatoriedade de um tempo mínimo de observação, antes da inclusão em lista.

Devemos chamar atenção para o fato de que, apesar dos resultados favoráveis observados, no presente estudo, nos pacientes com “Down-staging”, não realizamos uma análise baseada em “intenção de tratamento”, avaliando a taxa de “dropout” e mortalidade em lista. Além disso, como a maior parte da casuística é da Região Sudeste, onde o tempo médio de lista é maior que 6 meses, este tempo elevado de espera em lista pode ter sido um fator que contribuiu para seleção de tumores com melhor biologia tumoral. Entretanto, esta realidade não se aplica a todo o país. Assim, a revisão dos critérios utilizados, no Brasil, para inclusão em lista por “Down-staging”, permanece altamente relevante e primordial para uma melhor seleção dos pacientes candidatos a transplante.

6.6 Correlação entre os níveis séricos de alfa-feto proteína pré-transplante e a sobrevida e sobrevida livre de recidiva

A alfa-feto proteína é uma glicoproteína de 67-kDa, produzida pelo fígado, no período embrionário e por uma variedade de tumores incluindo o carcinoma hepatocelular, hepatoblastoma e tumores germinativos do testículo e ovário. No caso dos tumores hepáticos, as células tumorais sintetizam a AFP devido à dediferenciação dos hepatócitos maduros. A AFP é secretada por aproximadamente 60% dos CHCs e tem a vantagem de ser um marcador simples, relativamente barato, não-invasivo e amplamente disponível. Hoje a AFP ainda permanece como principal marcador sorológico do CHC^{161,162}.

Nos últimos anos a AFP tem perdido seu papel no rastreamento do carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos e os últimos consensos e recomendações internacionais já não recomendam a utilização da AFP para esse fim, por conta da baixa sensibilidade para detecção de tumores precoces^{21,54}. Entretanto, o papel da AFP como marcador de biologia tumoral e de prognóstico tem ganhado cada vez mais espaço na literatura^{71,162,163}. Os níveis séricos de AFP e outros biomarcadores se

correlacionam com o grau de diferenciação tumoral, a presença de invasão vascular e de microssatélites no explante, podendo ser um método não invasivo pré-transplante de avaliação da agressividade do tumor¹⁶². No contexto do transplante de fígado, vários estudos têm demonstrado que a AFP é um importante biomarcador de prognóstico e de recidiva do CHC pós-transplante^{51,52,162,164}.

No nosso estudo, os níveis séricos de AFP tanto do diagnóstico, quanto pré-transplante, tiveram uma correlação importante com o risco de recidiva do CHC pós-transplante e também com a sobrevida. Observamos, em relação à sobrevida livre de recidiva, que, nos diferentes intervalos utilizados, à medida que os níveis séricos de AFP aumentaram, a sobrevida livre de recidiva foi menor. Os pacientes com AFP ≤ 10 ng/ml no diagnóstico tiveram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 95%, enquanto os pacientes com níveis de AFP entre 100 e 400 ng/ml e com AFP > 1.000 ng/ml tiveram, respectivamente, uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 79% e 67%. O ponto de corte da AFP no momento do diagnóstico que melhor diferenciou os pacientes em relação ao risco de recidiva tumoral pós-transplante foi de 400 ng/ml. Nesse nível, observamos que os pacientes com AFP ≤ 400 ng/ml tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 91%, em 5 anos, enquanto os pacientes com AFP > 400 ng/ml tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 70%, em 5 anos ($p < 0,001$).

Quando analisamos a AFP pré-transplante observamos uma correlação semelhante entre os níveis séricos de AFP e a sobrevida livre de recidiva. Os pacientes com AFP pré-transplante ≤ 10 ng/ml tiveram uma sobrevida livre de recidiva de 96%, em 5 anos. Os pacientes com AFP entre 100 e 400 tiveram uma SLR de 70% e os com AFP > 1.000 ng/ml uma SLR de apenas 66%, em 5 anos. Para a AFP pré-transplante, o melhor ponto de corte encontrado foi de 200 ng/ml. Os pacientes com AFP pré-TX ≤ 200 ng/ml tiveram uma SLR de 92%, em 5 anos, significativamente melhor do que os pacientes com AFP > 200 ng/ml que apresentaram uma SLR, em 5 anos, de 67% ($p < 0,001$). A AFP no diagnóstico > 400 ng/ml e a AFP pré-transplante > 200 ng/ml foram fatores de risco de recidiva do CHC pós-transplante na

análise univariada e a AFP pré-transplante permaneceu como fator de risco independente de recidiva tumoral, na análise multivariada.

Em relação à sobrevida, também observamos a correlação entre o aumento dos níveis séricos de AFP no diagnóstico e pré-transplante e uma pior sobrevida. Encontramos os mesmos pontos de corte que aqueles observados para recidiva: AFP > 400 ng/ml, no momento do diagnóstico e AFP > 200 ng/ml, pré-transplante. Os pacientes com AFP no diagnóstico ≤ 400 ng/ml tiveram uma sobrevida, em 5 anos, de 75%, significativamente maior do que nos pacientes com AFP > 400 ng/ml, onde observamos uma sobrevida, em 5 anos, de 57%. Em relação à AFP pré-transplante, os pacientes com AFP ≤ 200 ng/ml e > 200 ng/ml tiveram uma sobrevida, em 5 anos, respectivamente de 76% e 66% ($p = 0,006$).

Vários estudos demonstraram a influência dos níveis elevados de AFP na sobrevida e no risco de recidiva tumoral pós-transplante⁶⁹⁻⁷⁴. Em um estudo que utilizou os dados do “Scientific Registry of Transplant Recipients database (SRTR)” e analisou 6.478 pacientes transplantados com CHC, nos EUA, Toso et al. demonstraram que apenas o volume total do tumor ≤ 115 cm³ e a AFP > 400 ng/ml foram capazes de predizer a sobrevida e criaram um escore que incorpora esses dois parâmetros para inclusão em lista de TX⁷². Em um estudo de coorte, também nos EUA, com 1.074 pacientes transplantados com CHC, a AFP foi o único fator preditivo de recidiva tumoral e mortalidade⁶⁹. Berry et al. também demonstraram que tanto o nível de AFP, quanto a mudança no valor da AFP durante a lista de transplante, estavam mais associados com a sobrevida pós-transplante do que o estadiamento tumoral⁷⁰. Em 2014, Grat et al. demonstraram que a associação dos critérios da UCSF com AFP < 100 ng/ml esteve relacionada a um risco mínimo de recidiva tumoral pós-transplante⁷¹. Em um estudo realizado por Lai et al., a AFP > 400 ng/ml e o diâmetro total do tumor > 8 cm foram os fatores preditivos mais importantes de recidiva tumoral pós-transplante⁷³. No estudo coordenado por Irtan et al., a AFP > 400 ng/ml também esteve relacionada com maior risco de recidiva tumoral pós-transplante¹³³.

Uma revisão sistemática e metanálise, publicada em 2016, confirmou o papel da AFP como fator preditor de recidiva do CHC pós-transplante, com uma razão de risco de 2,69 (IC: 2,08 – 3,47), quando considerado o nível sérico pré-transplante > 400 ng/ml. Esta metanálise, entretanto, teve algumas limitações. Todos os estudos incluídos foram retrospectivos ou prospectivos observacionais, com uma grande heterogeneidade, decorrente das variações no valor de corte utilizado para AFP¹⁶³.

Em 2012, Duvoux et al. publicaram o estudo a partir do qual se criou um escore prognóstico chamado atualmente de “French model”. Nesse estudo, o nível de AFP foi um fator preditivo de recidiva e se correlacionou com o grau de diferenciação tumoral e a presença de invasão vascular. Esse escore combinou o valor da AFP com o tamanho e número de nódulos e tanto a versão original, quanto o modelo simplificado foram capazes de prever a sobrevida e risco de recidiva tumoral pós-transplante⁷⁴. O chamado “AFP model” foi validado em outros países, inclusive em um estudo multicêntrico realizado na América Latina¹²¹.

Outros estudos também demonstraram a correlação entre os níveis elevados de AFP e à presença de invasão vascular, que corresponde a um dos principais fatores de risco, no explante, associados à recidiva tumoral e pior sobrevida. Assim, a AFP pré-transplante pode ser utilizada como um marcador de um comportamento biológico mais agressivo, no explante. No estudo de Hameed et al., realizado em 211 pacientes transplantados com CHC, dentro dos Critérios de Milão, na Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF), a presença de invasão vascular foi o único fator de risco independente de recidiva tumoral pós-transplante e a AFP > 1.000 ng/ml, a variável pré-transplante mais fortemente relacionada com a presença de IV no explante¹⁶⁵. Donat et al. demonstram que a AFP > 200 ng/ml é um fator preditivo da presença de invasão microvascular que, nesse estudo, foi um fator de risco independente de recidiva e pior sobrevida¹⁶⁶. Na nossa casuística, 60,5% (152/251) dos pacientes com IV no explante tinham AFP pré-transplante elevada (> 10 ng/ml).

Algumas questões, em relação à utilização da AFP como critério de seleção para transplante, ainda precisam ser melhor definidas, dentre elas, a forma mais adequada de utilizar a AFP na seleção para transplante, o valor de AFP que deve ser usado e a importância da evolução dos valores da AFP, ao longo da lista de transplante¹⁶¹. Em relação ao nível sérico de AFP, não existe consenso na literatura em relação ao valor de AFP acima do qual o transplante deva ser contraindicado. Três valores de AFP aparecem de forma mais repetida nos estudos: 15 ng/ml, 400 ng/ml e 1.000 ng/ml. O nível de 15 ng/ml parece ser interessante para indicar uma população de bom prognóstico, podendo ser utilizado para selecionar pacientes que, apesar de estarem fora dos Critérios de Milão, como apresentam níveis baixos de AFP (< 15 ng/ml) ainda vão apresentar benefício com o transplante. O valor de 400 ng/ml foi o nível sérico mais utilizado na literatura, entretanto, na maioria dos estudos, esteve associado a outros fatores prognósticos. O nível sérico de AFP de 1.000 ng/ml, por outro lado, tem sido utilizado como um valor a partir do qual o transplante não deve ser indicado e já foi inclusive incorporado por alguns grupos como critério de exclusão para o transplante, como no algoritmo Francês e na política atual de transplante da UCSF¹⁶¹. No presente estudo, realizamos a análise da correlação de vários níveis séricos de AFP com a recidiva tumoral e sobrevida. Também buscamos os melhores pontos de corte de AFP, capazes de determinar um risco aumentado de recidiva e de pior sobrevida. Como descrito acima, os valores encontrados como melhor ponto de corte foram níveis de AFP > 400 ng/ml no momento do diagnóstico e AFP > 200 ng/ml pré-transplante.

Estudos mais recentes têm demonstrado a importância do comportamento dinâmico da AFP na recidiva do CHC e sobrevida pós-transplante^{151,167,168}. Vibert et al. demonstraram que um aumento progressivo no valor da AFP > 15 ng/ml por mês esteve associado a uma queda na sobrevida¹⁶⁸. Em um estudo multicêntrico europeu, Lai et al. observaram resultados semelhantes¹⁵¹. Merani et al. investigaram o papel da AFP como preditor de prognóstico em 6.817 pacientes transplantados com CHC, utilizando dados do “Scientific Registry of Transplant Recipients database

(SRTR)". Eles demonstraram que os pacientes incluídos em lista com níveis séricos de AFP > 400 ng/ml e que tiveram queda pós-tratamento locorregional dos níveis de AFP para < 400 ng/ml apresentaram uma melhor sobrevida, numa análise por intenção de tratamento, do que os pacientes que mantiveram AFP > 400 ng/ml (81% versus 48%, em 3 anos, $p \leq 0,001$) e sobrevida semelhante aos pacientes com níveis estáveis de AFP ≤ 400 ng/ml (74%, $p = 0,14$)¹⁶⁹. Em um artigo publicado em 2011, com as recomendações em relação a monitorização dos pacientes com CHC em lista de transplante de fígado, foi sugerido que os níveis de AFP devem ser monitorados a cada 3 meses, em todos os pacientes em lista, e que os pacientes com CHC que apresentem níveis crescentes de AFP (> 50 ng/ml/mês) ou que tenham uma elevação para valores > 400 ng/ml, devem ficar inativos na lista de transplante, até a realização de tratamento para controle tumoral e redução desses níveis¹⁶².

As recomendações do "Consenso Internacional de Transplante e CHC" sugerem que "os níveis séricos de AFP adicionam informações em termos de prognóstico e podem ser utilizados para tomar decisões em relação ao transplante em pacientes com CHC, em associação aos critérios radiológicos". Entretanto, chamam a atenção de que não existe consenso em relação ao valor de AFP que deve ser utilizado. Também recomendam que deve ser realizada monitorização periódica dos pacientes em lista, com exames de imagem e AFP sérica¹²⁶.

A legislação brasileira não incorporou, até o momento, a avaliação dos níveis séricos de AFP ou outros biomarcadores, na seleção ou monitorização do paciente em lista de transplante. Os nossos resultados confirmam o papel da AFP como um dos principais fatores prognósticos pré-transplante, tanto para predizer risco de recidiva, quanto à sobrevida pós-TX. Diante da escassez de órgãos no nosso meio, a inclusão da AFP, em associação com os critérios morfológicos, como critério de inclusão para transplante e monitorização em lista, pode contribuir para seleção de pacientes que vão apresentar maior benefício com o transplante.

No Brasil, como apresentamos um tempo prolongado de espera em lista, a realização de estudos futuros avaliando a curva da AFP e o comportamento dinâmico desse marcador pré-TX, poderá nos trazer informações úteis em relação ao papel da AFP como marcador prognóstico para os pacientes submetidos a transplante de fígado por CHC.

6.7 Estadiamento tumoral pré e pós-transplante e impacto na recidiva e sobrevida – Critérios de Milão e Critérios de Milão Brasil

Quando avaliamos o estadiamento tumoral no momento do diagnóstico, a maioria dos nossos pacientes apresentava tumor único (67%), com diâmetro médio do maior nódulo de 30 mm e 64% dos pacientes apresentavam tamanho do maior nódulo ≤ 30 mm. Em relação aos Critérios de Milão e Critérios de Milão Brasil, 85% dos pacientes estavam dentro dos CM no momento do diagnóstico, 8% fora dos CM, mas dentro dos CMB e 7% fora de ambos os critérios. Os pacientes fora de critério no momento do diagnóstico representam, na sua maioria (91%), pacientes que receberam tratamento para o CHC e que foram incluídos em lista por “Down-staging”.

Quando comparamos os achados no momento do diagnóstico do CHC com o estadiamento tumoral observado no explante, tivemos uma boa correlação em relação ao tamanho do maior nódulo, com tamanho médio no explante de 26 mm. Entretanto, no explante, apenas 44% dos pacientes tinha tumor único e 30% dos casos já estavam fora dos CM. Desses, 20,5% ainda estavam dentro dos CMB e 9,5% estavam fora de ambos os critérios. Isso pode nos sinalizar para dois fatores principais: o risco de progressão tumoral na lista de transplante, ocasionando uma maior frequência de tumores multifocais e fora dos CM e, também, o subestadiamento pelos exames de imagem. Os estudos demonstram uma taxa de subestadiamento dos exames radiológicos de cerca de 30%, em relação aos achados do explante^{126,170}. O ideal para essa análise, entretanto, é a comparação com os últimos exames radiológicos realizados antes do transplante. Esses dados

não estavam disponíveis no nosso estudo e esse tema será objeto de um estudo futuro.

No presente estudo, o estadiamento tumoral, avaliado através do número de nódulos e tamanho do maior nódulo, tanto no diagnóstico quanto no explante, teve impacto no risco de recidiva do CHC pós-transplante. Os pacientes com tumor único e tamanho do maior nódulo ≤ 30 mm, no momento do diagnóstico, apresentaram uma sobrevida livre de recidiva, significativamente maior do que os pacientes com tumores multifocais e com tamanho do maior nódulo > 30 mm, respectivamente. A importância do número e tamanho de nódulos na sobrevida livre de recidiva, também se confirmou quando avaliamos os dados do explante. Os pacientes com tumores únicos, na avaliação anatomopatológica, apresentaram uma maior sobrevida livre de recidiva, assim como os pacientes com tamanho do maior nódulo ≤ 30 mm. Tanto o tamanho, quanto o número de nódulos no diagnóstico, foram fatores preditivos independentes de maior risco de recidiva do CHC pós-transplante.

Em relação à sobrevida, os pacientes com tumor único no momento do diagnóstico apresentaram uma sobrevida, em 5 anos, superior aos pacientes com 2 a 3 nódulos ou com > 3 nódulos, respectivamente 77%, 69% e 64% ($p = 0,016$). Os pacientes com tamanho do maior nódulo ≤ 30 mm tiveram uma tendência a maior sobrevida que os pacientes com nódulo > 30 mm, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. No explante, os resultados também demonstraram uma pior sobrevida em pacientes com tumores multifocais (> 3 nódulos).

A importância dos parâmetros morfológicos (tamanho e número de nódulos) na evolução do paciente transplantado com CHC remete aos primeiros estudos nessa área. A utilização desses marcadores como critérios de seleção para transplante se estabeleceu, de forma definitiva, a partir do estudo de Mazzafero et al. que implantou os Critérios de Milão²⁵. Os Critérios de Milão, que utilizam o tamanho e número de nódulos avaliados através dos exames de imagem pré-transplante, já foram validados, em vários estudos posteriores e demonstraram importância, como

fator prognóstico, tanto em termos de recidiva tumoral quanto de sobrevida. Em uma metanálise que incluiu 1.198 pacientes e analisou os achados do explante relacionados com o risco de recidiva tumoral pós-transplante, o tamanho do tumor > 5 cm e o estadiamento fora dos CM, no explante, apresentaram uma correlação significativa com o risco de recidiva do CHC, com uma razão de chance de 13,32 e 4,205, respectivamente¹⁷¹. No estudo de Donat et al., os pacientes dentro dos CM tiveram uma sobrevida de 70,1%, em 5 anos, enquanto os pacientes fora dos CM tiveram uma sobrevida de 47,1% ($p=0,011$)¹⁶⁶.

Uma revisão sistemática e metanálise publicada por Mazzafero em 2011 que incluiu 90 estudos, compreendendo 17.780 pacientes, também comprovou o papel dos Critérios de Milão como fator prognóstico independente de evolução pós-transplante, sendo capaz de identificar pacientes com uma evolução favorável e com potencial de atingir uma sobrevida, em 5 anos, de pelo menos 70%, similar aos pacientes transplantados sem CHC⁵³. Os Critérios de Milão se estabeleceram como os principais critérios de seleção de pacientes com CHC para transplante sendo, ainda hoje, os critérios mais utilizados em todo mundo^{50,51,52}. Os CM são os critérios recomendados nos principais guidelines e consensos, como referência para a seleção de pacientes com CHC candidatos ao transplante e base para comparação com outros critérios sugeridos^{19,54,55,126}.

No nosso estudo, confirmamos o papel dos Critérios de Milão na evolução pós-transplante. A maioria dos nossos pacientes estava dentro dos CM no diagnóstico (85%) e no explante (70%). Quando avaliamos, no nosso estudo, o papel dos CM no risco de recidiva tumoral pós-transplante, os pacientes que estavam dentro dos CM, tanto no diagnóstico quanto no explante, apresentaram maior sobrevida livre de recidiva, quando comparados aos pacientes fora de critério. Os pacientes dentro dos Critérios de Milão no explante tiveram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 94%, comparada a 79%, nos pacientes fora dos CM ($p < 0,001$). Nos pacientes dentro dos CM no explante, observamos uma sobrevida global de 79%, em 5 anos, significativamente melhor do que os pacientes fora dos CM

que apresentaram uma sobrevida de 68%, em 5 anos ($p < 0,001$). Como já descrito, vários estudos demonstraram a importância dos Critérios de Milão no risco de recidiva e na sobrevida do paciente transplantado com CHC e encontraram resultados semelhantes aos nossos⁵³.

Com a melhoria dos resultados obtidos com o transplante de fígado, nas últimas décadas, os Critérios de Milão passaram a ser considerados muito restritivos e vários estudos foram realizados buscando identificar os pacientes que, apesar de se encontrarem fora dos CM, apresentam uma sobrevida pós-transplante aceitável e semelhante a dos pacientes dentro desses critérios. Vários centros de transplante, em todo o mundo, passaram a adotar “critérios expandidos” para seleção de pacientes com CHC para transplante de fígado⁵⁹⁻⁶⁴. No Brasil, os critérios utilizados, atualmente, para seleção de pacientes com CHC para transplante de fígado, são critérios expandidos em relação aos Critérios de Milão e chamados de “Critérios de Milão Brasil”.

No presente estudo, avaliamos o desempenho dos Critérios de Milão Brasil e a evolução dos pacientes transplantados fora dos Critérios de Milão. No diagnóstico, 8% dos casos estavam fora dos CM, mas dentro dos CMB e 7% fora de ambos os critérios (FC). No explante, um maior número de casos (30%) se encontrava fora dos CM, com 20,5% ainda dentro dos CMB e 9,5% FC. Quando avaliados em relação ao risco de recidiva, os pacientes dentro dos CM, nos exames de imagem do diagnóstico, apresentaram melhor sobrevida livre de recidiva quando comparados aos pacientes fora dos CM, mas dentro dos CMB e aos pacientes fora de ambos os critérios. Os pacientes dentro dos CM apresentaram SLR de 91% em, 5 anos, enquanto os pacientes fora de CM, mas dentro dos CMB e os pacientes FC tiveram uma SLR de 81% e 80% em 5 anos, respectivamente.

Esse desempenho, semelhante entre os pacientes fora dos Critérios de Milão, mas dentro dos Critérios de Milão Brasil e os pacientes fora de ambos os critérios, nos exames do diagnóstico, pode ser justificado pelo fato da maioria dos pacientes FC corresponder àqueles incluídos em lista por “Down-staging”, ou seja, que tiveram uma boa resposta ao tratamento

locorregional, um indício de bom comportamento biológico tumoral. Quando analisamos os dados do explante, no entanto, observamos resultados diferentes. Os pacientes fora de ambos os critérios, no explante, realmente corresponderam àqueles com CHC em um estágio tumoral mais avançado, no momento do transplante e com pior prognóstico. Já os pacientes fora dos CM, mas dentro dos CMB, apresentaram um comportamento intermediário entre os pacientes dentro dos CM e fora de ambos os critérios, em termos de prognóstico. Os pacientes dentro dos CM apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 94%. Já os pacientes fora dos CM, mas dentro dos CMB, e os pacientes FC apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 82% e 72%, respectivamente ($p < 0,001$). Em relação à sobrevida, os achados foram semelhantes. Os pacientes dentro dos CM no explante tiveram uma sobrevida, em 5 anos, de 79%, comparada a 69% nos pacientes fora dos CM, mas dentro dos CMB, e 66% nos pacientes FC ($p = 0,001$).

Tendo como base esses resultados, foi possível concluir que os pacientes fora dos Critérios de Milão, incluindo os pacientes ainda dentro dos CMB, apresentaram uma pior evolução pós-transplante, com pior sobrevida e sobrevida livre de recidiva, quando comparados aos pacientes dentro dos CM. Por outro lado, apesar de inferiores, os resultados encontrados nos pacientes fora dos CM, mas dentro dos CMB, com sobrevida pós-TX de 69% e SLR maior que 80%, em 5 anos, são considerados ainda satisfatórios, no contexto do paciente transplantado com CHC. Segundo as recomendações atuais, uma sobrevida, em 5 anos, de 50% é o valor mínimo aceitável para pacientes transplantados com CHC. Idealmente, os pacientes com carcinoma hepatocelular devem apresentar uma sobrevida semelhante aos pacientes transplantados sem CHC^{51,126}. Gostaríamos de chamar atenção, entretanto, para o fato de que, para realização da análise das curvas de sobrevida e sobrevida livre de recidiva, pelo método de Kaplan-Meier, foram excluídos os pacientes que foram a óbito nos primeiros 30 dias pós-transplante, com o intuito de avaliar, de forma mais precisa, o impacto das características do CHC nesses parâmetros. Assim, para a sobrevida global, os valores estão acima

daqueles que observaríamos se também considerássemos na análise os óbitos no POI.

Avaliamos também o desempenho dos Critérios de Milão Brasil através do índice IDI (“Integrated Discrimination Index”), tendo como referência os Critérios de Milão. Tanto utilizando os dados do diagnóstico quanto os dados do explante, os CMB apresentaram performance inferior aos CM na capacidade de classificar corretamente os pacientes transplantados com CHC, em relação ao risco de recidiva e sobrevida.

Diante da escassez de órgãos, no nosso país, os achados do presente estudo poderão gerar debates futuros a respeito da revisão dos critérios de seleção utilizados atualmente, os “Critérios de Milão Brasil”. O ideal é que, a partir dos dados encontrados, sejam criados critérios expandidos nacionais que atinjam resultados mais próximos daqueles observados nos pacientes dentro dos “Critérios de Milão clássicos” e que apresentem uma maior capacidade de classificar corretamente os pacientes, definindo àqueles com melhor prognóstico, que devem ser transplantados. Outros aspectos relacionados também devem ser considerados, na definição desses critérios, como a distribuição de órgãos no país, as taxas de “dropout” e a mortalidade em lista de transplante nos pacientes com CHC e sem CHC.

6.8 Impacto dos achados anatomopatológicos na recidiva e sobrevida

Além dos achados morfológicos (número e tamanho de nódulos, Critérios de Milão e CMB), outros dados do explante também podem influenciar na recidiva e sobrevida pós-transplante, como o grau de diferenciação tumoral, a presença de invasão vascular e de nódulos satélites.

Em relação ao grau de diferenciação tumoral, a maioria dos pacientes (71%) apresentava um CHC moderadamente diferenciado no explante, 10% apresentavam CHC bem diferenciado e 12% CHC pouco diferenciado. Em 69 casos, não foi possível analisar o grau de diferenciação tumoral, pois

foram pacientes submetidos a tratamento do CHC pré-transplante e que apresentavam necrose completa no explante. Esses pacientes apresentaram uma excelente sobrevida livre de recidiva (98% em 5 anos), demonstrando mais uma vez que o “tratamento ponte” para o transplante, quando bem sucedido, pode determinar um melhor prognóstico do paciente pós-transplante. Em 2015, Agopian et al. avaliaram 501 pacientes com CHC submetidos a transplante de fígado e que realizaram tratamento locorregional antes do transplante. Os pacientes com resposta completa ao tratamento no explante apresentaram uma sobrevida livre de recidiva significativamente melhor que os pacientes sem resposta completa¹⁷².

No nosso estudo, o grau de diferenciação também teve impacto na sobrevida. Os pacientes, com CHC pouco diferenciado, apresentaram uma pior sobrevida global, quando comparados aos pacientes com necrose completa, CHCBD ou CHCMD. Os pacientes com CHC bem diferenciado, CHC moderadamente diferenciado e CHC pouco diferenciado tiveram uma sobrevida livre de recidiva, em 5 anos, de 92%, 90% e 73%, respectivamente.

Esses resultados nos chamam atenção para um possível papel da biópsia pré-transplante na avaliação do prognóstico do paciente transplantado com CHC e na seleção de pacientes para o transplante. No estudo de DuBay et al. a biópsia pré-transplante foi utilizada para selecionar os pacientes com CHC que estavam fora dos Critérios de Milão, mas que apresentavam melhor prognóstico, que foi definido pela ausência de CHC pouco diferenciado na biópsia. Estes pacientes apresentaram sobrevida e sobrevida livre de recidiva, semelhante aos pacientes dentro dos Critérios de Milão⁶⁸. No estudo que estabeleceu os Critérios de Hangzhou, os pacientes com CHC fora dos CM, mas com biópsia evidenciando grau de diferenciação tumoral I ou II e AFP sérica ≤ 400 ng/ml, apresentaram curvas de sobrevida semelhantes aos pacientes dentro dos CM⁶³. Na metanálise, realizada por Sotiropoulos et al., os pacientes com CHC bem diferenciado apresentaram uma taxa de recidiva tumoral de 9,4%, enquanto os pacientes que não apresentavam CHC bem diferenciado apresentaram uma taxa de recidiva de

20,3%. Foi observada uma correlação significativa entre apresentar um grau de diferenciação acima do CHC bem diferenciado e o risco de recidiva tumoral (RR: 2,89 com IC 95%: 1,708 a 5,036)¹⁷¹. Uma das limitações para a utilização da biópsia, entretanto, é a heterogeneidade do tumor e os casos de CHC multifocal, onde nem sempre a amostra reflete o tumor mais agressivo^{51,65}.

A invasão vascular foi observada em 26% dos pacientes, sendo que, em 89% a IV foi microvascular e em 11% foi macrovascular. No nosso estudo, demonstramos o impacto da presença da invasão vascular na sobrevida livre de recidiva. Os pacientes sem IV apresentaram uma sobrevida livre de recidiva de 95%, em 5 anos, enquanto nos pacientes com IV microscópica e macroscópica a sobrevida livre de recidiva foi, respectivamente, de 72% e 41%, em 5 anos. A invasão vascular também teve impacto na sobrevida global. Os pacientes sem IV tiveram uma sobrevida de 78%, em 5 anos, enquanto os pacientes com IV microscópica tiveram uma sobrevida de 63% e os com IV macroscópica de apenas 50%, em 5 anos. Os nódulos satélites estiveram presentes em 22% dos explantes e também tiveram impacto na sobrevida livre de recidiva e sobrevida.

Vários estudos analisaram o impacto dos achados histopatológicos na recidiva e sobrevida do paciente transplantado com CHC. Donat et al. demonstraram que a presença de invasão vascular e o grau de diferenciação (pouco diferenciado) foram fatores de risco independentes de recidiva tumoral e de pior sobrevida¹⁶⁶. No estudo do grupo francês do Hospital Beaujon, a presença de nódulos satélites, o tumor pouco diferenciado e a presença de invasão vascular foram fatores associados com maior risco de recidiva tumoral¹³³. Além da correlação entre o estadiamento e o grau de diferenciação tumoral, no explante, com o risco de recidiva, na metanálise realizada por Sotiropoulos et al., também foi demonstrado que a presença de invasão vascular é um fator de risco importante de recidiva tumoral pós-transplante, com uma razão de chance de 8,727 (IC 95%, 4,557 a 17,72). Em 483 pacientes, provenientes de 6 estudos, que analisaram o papel da

invasão vascular na recidiva, a taxa de recidiva tumoral, nos pacientes sem IV foi de 6,5%, comparada a 33,7% nos pacientes com IV¹⁷¹.

6.9 Fatores prognósticos de recidiva e sobrevida do CHC pós-transplante – Regressões Simples e Múltipla de Cox

No presente estudo, separamos os fatores prognósticos de sobrevida e recidiva tumoral em: pré-transplante e pós-transplante. A avaliação dos fatores pré-transplante teve como objetivo definir fatores prognósticos que possam contribuir para uma melhor seleção dos pacientes para transplante e fazer uma análise crítica dos critérios de seleção utilizados atualmente no Brasil.

Quando analisamos os fatores de risco pré-TX, pela Regressão Simples de Cox, a análise univariada identificou como fatores de risco de recidiva do CHC pré-transplante: a inclusão como “Down-staging”, o tamanho do maior nódulo > 30 mm, o número de nódulos > 3, estar fora dos Critérios de Milão e estar fora dos CMB no diagnóstico, doença progressiva pelo mRECIST e os níveis séricos elevados da AFP no diagnóstico e pré-transplante. Na análise multivariada, o estadiamento tumoral pré-transplante, avaliado através dos exames de imagem do diagnóstico (tanto utilizando o número de nódulos e tamanho do maior nódulo, quanto utilizando os Critérios de Milão) e o nível sérico de AFP pré-TX > 200 ng/ml, permaneceram como fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-transplante.

Em relação à sobrevida, os fatores prognósticos negativos encontrados pela regressão simples de Cox, foram idade > 60 anos, sexo feminino, etiologia da hepatopatia (VHC), número de nódulos no diagnóstico > 3, estar fora dos Critérios de Milão no diagnóstico e níveis séricos elevados de AFP, no diagnóstico e pré-TX. Na análise multivariada, a idade > 60, a etiologia da hepatopatia (VHC), a AFP no diagnóstico (> 400 ng/ml) e os Critérios de Milão no diagnóstico permaneceram como fatores de risco independentes de pior sobrevida pós-transplante.

Já os fatores de risco pós-transplante, avaliados através da análise do explante, são fundamentais para definir os pacientes que apresentam maior risco de recidiva tumoral, identificando os pacientes nos quais um rastreamento mais rigoroso da recidiva do CHC pós-transplante deve ser realizado. Além disso, a análise dos fatores prognósticos no explante nos permite validar alguns dos achados pré-transplante.

Na nossa análise, as variáveis do explante que demonstram ter impacto na recidiva do CHC pós-transplante foram: o número de nódulos > 3 , o tamanho do maior nódulo > 30 mm, a presença de invasão vascular e de nódulos satélites, o grau de diferenciação tumoral pouco diferenciado, estar fora dos Critérios de Milão e estar fora dos Critérios de Milão Brasil no explante. Na análise multivariada, apenas a presença de invasão vascular, o tamanho do maior nódulo > 30 mm e estar fora dos CM ou dos CMB no explante permaneceram como fatores de risco independentes de recidiva tumoral pós-transplante.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os critérios de seleção utilizados, atualmente, no Brasil, de acordo com a legislação vigente, são os chamados “Critérios de Milão Brasil”. Um dos objetivos do nosso estudo foi avaliar a evolução do paciente transplantado fora dos Critérios de Milão “clássicos”, mas dentro dos Critérios de Milão Brasil e avaliar o desempenho dos CMB em relação aos CM. A partir da análise dos resultados do nosso estudo, observamos que os critérios utilizados, atualmente, no país, precisam ser revistos. No que tange o conceito da forma ideal de expansão dos Critérios de Milão e as recomendações atuais, os Critérios de Milão Brasil não permitem uma seleção de pacientes que, apesar de fora dos CM, apresentem sobrevida e risco de recidiva tumoral semelhante a este critério. Pelo que observamos, através da comparação com os CM, os CMB também apresentaram uma performance pior para selecionar corretamente os pacientes em relação a risco de recidiva e sobrevida, não apresentando vantagens em relação aos Critérios de Milão. Torna-se, dessa forma, fundamental uma discussão crítica dos grupos envolvidos com transplante de fígado, dos órgãos públicos responsáveis e de toda a sociedade, em relação aos critérios atuais e, se possível, uma revisão da legislação e redefinição desses critérios. Diante da escassez de órgãos no nosso meio, os critérios de seleção nacionais devem se basear na realidade nacional e nos resultados deste e de outros trabalhos, realizados no nosso país, para definir, através da avaliação das variáveis que influenciam na evolução do paciente transplantado com CHC, o grupo de pacientes que vai apresentar maior benefício com o transplante.

Neste estudo, confirmamos o papel do estadiamento tumoral, através dos Critérios de Milão e de outros parâmetros morfológicos, mas também demonstramos a importância da AFP pré-transplante como preditor de sobrevida e recidiva do CHC pós-transplante. Comprovamos, no nosso meio, o papel de variáveis que refletem o comportamento biológico tumoral, como a AFP, na evolução do paciente transplantado com CHC. Assim, os

critérios ideais para seleção de candidatos para o transplante devem incorporar, além dos parâmetros morfológicos, variáveis que reflitam a biologia tumoral, o que já se tornou uma realidade em vários centros de transplante do mundo.

Outro achado relevante foi a evolução favorável observada nos pacientes transplantados que foram incluídos em lista, após o “Down-staging”, não tendo apresentado diferenças em termos de sobrevida e sobrevida livre de recidiva, em relação aos pacientes incluídos sem necessidade de “Down-staging”. Observamos, também, que os pacientes que conseguiram atingir uma boa resposta ao tratamento locorregional pelos critérios de mRECIST apresentaram melhor sobrevida livre de recidiva. Este é um assunto ainda controverso na literatura mundial, mas existe uma tendência a se considerar a resposta favorável ao tratamento locorregional pré-transplante e o sucesso em se atingir o “Down-staging”, como marcadores de bom prognóstico. Na nossa legislação, entretanto, existem alguns detalhes em relação ao “Down-staging” que precisam ser revistos, como a necessidade de um tempo mínimo para observar o comportamento biológico desse tumor, a utilização dos Critérios de mRECIST³⁰ para a avaliação radiológica no lugar dos critérios de RECIST¹⁶⁰ e a inclusão de parâmetros biológicos, como os níveis séricos de AFP, nos critérios aceitos para “Down-staging”.

Os fatores de risco pós-transplante, avaliados através da análise do explante, como já exposto, são fundamentais para definir os pacientes que apresentam um maior risco de recidiva tumoral, nos quais um rastreamento mais rigoroso pós-transplante deve ser realizado. Também, é importante identificar aqueles pacientes com ótimo prognóstico e baixíssimo risco de recidiva, onde a realização do rastreamento, a longo prazo, é fútil ou desnecessária, devendo ser repensada em termos de custos para o paciente e para sociedade. No nosso estudo, os Critérios de Milão e a presença de invasão vascular foram os fatores preditivos mais importantes de recidiva do CHC pós-transplante. A partir dos nossos dados, será possível criar, no futuro, um escore de risco de recidiva, baseado nos dados do explante e

também pré-transplante e validar alguns escores já existentes. Além disso, a análise dos fatores de risco no explante também nos permitiu ratificar alguns dos achados pré-transplante, como a importância dos Critérios de Milão. A correlação entre os níveis elevados de AFP e a presença de invasão vascular, observada por outros grupos, e o fato destes terem sido dois dos fatores prognósticos mais importantes do nosso estudo, nos leva a pensar em uma provável relação entre essas duas variáveis. Uma avaliação mais detalhada dessa correlação será realizada em futuros estudos.

A importância do rastreamento do CHC pós-transplante vem do fato de que, a partir do momento que se faz a detecção precoce da recidiva tumoral e algum tratamento pode ser realizado, o paciente apresenta benefício em termos de sobrevida. Demonstramos, no nosso estudo, que os pacientes submetidos a algum tipo de tratamento para recidiva tumoral pós-transplante tiveram uma melhor sobrevida, quando comparados aos pacientes que não realizaram nenhum tipo de tratamento. A grande maioria dos pacientes com recidiva, entretanto, já apresentava recidiva extra-hepática e um CHC avançado, no momento do diagnóstico. O Sorafenibe foi o tratamento mais utilizado para recidiva do CHC pós-transplante e o tratamento cirúrgico isolado, só foi possível em seis casos. Isso pode ser reflexo do fato de no Brasil não existir um protocolo definido e padronizado de rastreamento do CHC pós-transplante, a nível nacional e nem na maioria dos Serviços de Transplante do país. No nosso estudo, a imensa maioria (90%) das recidivas do CHC aconteceram nos primeiros dois anos pós-transplante. Assim, a utilização do rastreamento do CHC pós-transplante, a longo prazo, principalmente em pacientes com fatores associados a baixo risco de recidiva, deve ser repensada.

Hoje, o recomendado no Consenso Internacional de TX e CHC¹²⁶ é a realização do rastreamento pós-transplante com exames de imagem contrastados (TC ou RM) e níveis séricos de AFP em intervalos de 6 a 12 meses. Essa recomendação, entretanto, não define por quantos anos esse rastreamento deve ser realizado. A maioria dos serviços faz o rastreamento nos primeiros 3 a 5 anos pós-transplante¹²⁶. Existem poucos estudos e

nenhum estudo no nosso meio, avaliando o papel do rastreamento do CHC pós-transplante. É importante a definição de um protocolo de rastreamento do CHC pós-transplante a nível nacional, no intuito de otimizar os custos para a sociedade e para o paciente, já que os recursos são limitados em termos de disponibilidade de exames de imagem e existem riscos inerentes relacionados a realização de exames radiológicos contrastados. O ideal é que esse protocolo se baseie em uma classificação de risco de recidiva do paciente, a partir dos dados pré e pós-transplante. A confecção de um escore de risco de recidiva, baseado nos achados encontrados no nosso estudo, é um dos nossos projetos futuros.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

1. O estadiamento tumoral pré-transplante, avaliado através dos Critérios de Milão, nos exames de imagem, foi um fator prognóstico importante de recidiva tumoral pós-transplante e sobrevida.
2. Os níveis séricos elevados de AFP, no diagnóstico e pré-transplante, estiveram relacionados com pior sobrevida e maior risco de recorrência tumoral pós-transplante.
3. Fatores do explante como invasão vascular e o estadiamento tumoral fora dos Critérios de Milão, também foram fatores associados a um maior risco de recidiva do CHC e pior sobrevida pós-transplante.
4. A recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante foi um fator importante de maior mortalidade, nos primeiros dois anos, no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular.
5. Os pacientes incluídos em lista por “Down-staging” apresentaram sobrevida e sobrevida livre de recidiva semelhante aos pacientes incluídos em lista não “Down-staging”.
6. Os Critérios de Milão Brasil apresentaram um pior desempenho quando comparado aos Critérios de Milão na capacidade de classificar corretamente o paciente em relação ao risco de recidiva tumoral pós-transplante.
7. Os pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular fora dos Critérios de Milão, mas dentro dos Critérios de Milão Brasil, apresentaram pior evolução pós-transplante quando comparados aos pacientes dentro dos CM, com maior risco de recidiva tumoral e pior sobrevida.

9 ANEXOS

ANEXO A

Relação de grupos de transplante hepático participantes do estudo e responsáveis

- **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (SP)**
 - Dra. Aline Chagas
 - Prof. Dr. Flair José Carrilho
 - Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D' Albuquerque

- **Hospital Israelita Albert Einstein (SP)**
 - Dr. Márcio Dias de Almeida
 - Dr. Guilherme Felga

- **Hospital Brigadeiro (SP)**
 - Dr. Carlos Eduardo Sandoli Baia
 - Dra. Débora Raquel Benedita Terrabuio

- **Hospital de Base de São José do Rio Preto/ Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto – FAMERP (SP)**
 - Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva
 - Profª Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva

- **Hospital de Clínicas da UNICAMP (SP)**
 - Profª Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin
 - Dra. Mariana Bina Possato

- **Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (MG)**
 - Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

- **Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre- ISCMPA (RS)**
 - Profª Dra. Maria Lucia Zanotelli
 - Dr. Paulo Roberto Fontes

- **Hospital São Vicente de Paulo Passo Fundo (RS)**
 - Prof. Dr. Paulo Reichert

- **Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (PR)**
 - Prof. Dr. Julio Cezar Uili Coelho

- **Universidade Federal do Ceará – Hospital Universitário Walter Cantídeo (CE)**
 - Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia
 - Dr. Paulo Everton Garcia Costa

- **Hospital Português da Bahia (BA)**
 - Prof. Dr. Paulo LBittencourt

- **Instituto do Fígado de Pernambuco – IFP (PE)**
 - Profa. Dra. Leila Maria Moreira Beltrão Pereira
 - Dra. Sylene Coutinho Rampche de Carvalho
 - Dra. Gabriela Foinquinos

- **Instituto de Cardiologia do Distrito Federal – ICDF (DF)**
 - Dr. André Luís Conde Watanabe
 - Dr. Gustavo de Sousa Arantes Ferreira
 - Dr. Adriano Cláudio Pereira de Moraes

ANEXO B

Questionário do estudo

Projeto – Estudo Multicêntrico de Transplante Hepático por CHC

Projeto – Estudo Multicêntrico de Transplante Hepático por CHC

Grupo de Transplante: _____

Responsável: _____ Data preenchimento: _____

FICHA 1 – DADOS GERAIS

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: ☐ M ☐ F

Etnia: ☐ Branca ☐ Negra ☐ Amarela ☐ Parda

Motivo de inclusão em lista:

☐ CHC ☐ MELD

Data de inclusão em lista: _____

Data de inclusão em situação especial pelo CHC: _____

Momento do diagnóstico do CHC:

☐ Pré-lista ☐ Enquanto aguardava em lista ☐ Achado incidental no explante

Etiologia da hepatopatia:

☐ VHC ☐ VHB ☐ Álcool ☐ NASH ☐ Outra:

Child-Pugh da inclusão: ☐ A ☐ B ☐ C

MELD da inclusão: _____

Data do transplante: _____

Down-stage: ☐ Sim ☐ Não

Tipo de enxerto:

☐ Doador cadáver ☐ Doador vivo ☐ PAF ☐ Split

Re-transplante: ☐ Sim ☐ Não

Data do re-transplante: _____

FICHA 2 – DADOS DO CHC PRÉ-TX

Data do diagnóstico do CHC: _____

Estava em programa de rastreamento do CHC antes do diagnóstico: ☐ Sim ☐ Não

Método de diagnóstico do CHC:

☐ TC ☐ RM ☐ US com contraste ☐ Imagem + AFP ☐ Biópsia

Data: _____

Tamanho e número de nódulos no diagnóstico do CHC

Nº total: _____ Diâmetro do maior nódulo: _____ mm

Projeto – Estudo Multicêntrico de Transplante Hepático por CHC

Valor da AFP do diagnóstico: _____ Data da AFP do diagnóstico: _____

BCLC do diagnóstico: ☐ 0 ☐ A ☐ B ☐ C ☐ DTratamento do CHC: ☐ Sim ☐ NãoSe não, motivo do não tratamento: ☐ Cirrose descompensada☐ Trombose de veia porta☐ Outras co-morbidades☐ Outro

Tratamentos realizados para o CHC (todos os tratamentos realizados):

☐ PEI☐ Ressecção☐ TAE☐ Radiofrequência☐ TACE☐ Outro

Data do último tratamento realizado: _____

Data do último exame de imagem com contraste ou pré-Tx: _____

Tipo do exame de imagem:

☐ TC☐ RM☐ Outro: _____

Controle pós- tratamento total pelo mRECIST (última avaliação por exame de imagem):

Obs.: Se possível, anexar laudo de exame de imagem

☐ Resposta completa☐ Resposta parcial☐ Doença estável☐ Doença progressiva

Valor da última AFP (pré-TX): _____

Data da última AFP (pré-TX): _____

Projeto – Recidiva do CHC pós-transplante

FICHA 3 – AVALIAÇÃO DO EXPLANTE E ACOMPANHAMENTO PÓS-TX

Número de nódulos CHC viáveis no explante:

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ > 3 (multifocal)

Diâmetro do maior nódulo viável: _____ mm

Grau de diferenciação tumoral no explante (pior grau de diferenciação):

☐ Bem diferenciado
☐ Moderadamente diferenciado
☐ Pouco diferenciado
☐ Não avaliado

Invasão vascular no explante:

☐ Sim – macro ☐ Sim – micro ☐ Não ☐ Não referida
Nódulos satélites no explante: ☐ Sim ☐ Não

Medicações utilizadas para imunossupressão durante o acompanhamento pós-TX:

☐ CCS ☐ Corticóide
☐ AZA ☐ Sirolimus
☐ FK ☐ Outra: _____
☐ MMF
Realizou rastreamento do CHC no pós-Tx: ☐ Sim ☐ NãoRecidiva tumoral pós-Tx: ☐ Sim ☐ Não

Data do diagnóstico da recidiva: _____

Método do diagnóstico da recidiva:

☐ TC abdome ☐ Cintilografia óssea
☐ US abdome ☐ Elevação de AFP
☐ RM abdome ☐ Outro: _____

Localização da recidiva:

☐ Hepática ☐ Linfonodo
☐ Pulmão ☐ Outro: _____
☐ Ossos

Valor da AFP no momento da recidiva: _____

Projeto – Recidiva do CHC pós-transplante

Tratamentos realizados para a recidiva do CHC pós-Tx (todos):

☐ PEI	☐ Radiofrequência
☐ TAE	☐ Sorafenibe
☐ TACE	☐ Quimioterapia sistêmica
☐ Ressecção	☐ Não tratamento

Evolução final :

- ☐ Vivo sem recidiva
- ☐ Vivo com recidiva (presença de tumor viável)
- ☐ Vivo com recidiva tratada (no momento sem tumor viável)
- ☐ Perda de seguimento
- ☐ Óbito

Causa do óbito:

- ☐ Relacionada ao CHC
- ☐ Não relacionada ao CHC

Data do óbito: _____

Data da última consulta (pré ou pós-TX): _____

ANEXO C

Avaliação dos fatores preditivos de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante utilizando “dados incompletos”

1. Regressões Simples e Múltipla de Cox utilizando “Dados Incompletos”

Para maior validação dos resultados encontrados, conforme descrito na metodologia, realizamos uma segunda análise utilizando os “dados incompletos”, através da regressão múltipla de Cox, para avaliação dos fatores de risco preditivos de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante. Os resultados obtidos foram semelhantes àqueles observados com a análise utilizando “dados completos”, onde os dados faltantes foram imputados através de múltipla imputação¹⁰⁶.

1.1 Variáveis pré-transplante e risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante

Em relação aos fatores de risco pré-transplante, o estadiamento tumoral no momento do diagnóstico (avaliado através do número de nódulos e tamanho do maior nódulo ou pelos Critérios de Milão) e o nível sérico de AFP pré-TX permaneceram como fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-transplante (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular utilizando “dados incompletos”

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Nº de nódulos diagnóstico		
2 a 3	2,02 (1,06 – 3,85)	0,033
>3	5,23 (1,94 – 14,14)	0,001
Tamanho maior diag >30 mm	1,97 (1,01 – 2,95)	0,046
“Down-staging”	2,33 (1,11 – 4,91)	0,462
Tratamento em lista, sim	0,68 (0,31 – 1,5)	0,338
AFP diagnóstico		
> 400 ng/mL	1,69 (0,78 – 3,68)	0,183
AFP pré-transplante		
> 200ng/mL	3,28 (1,55 – 6,95)	0,002

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; AFP: Alfa-fetoproteína.

Tabela 2 - Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão utilizando “dados incompletos”

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Critérios de Milão diagn, não	5,24 (2,38 – 11,53)	< 0,001
AFP diagnóstico		
> 400 ng/mL	1,53 (0,71 – 3,28)	0,279
AFP pré-transplante		
> 200 ng/mL	3,88 (1,84 – 8,19)	< 0,001
Tratamento, sim	0,67 (0,31 – 1,48)	0,326
“Down-staging”, sim	0,83 (0,3 – 2,28)	0,716

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; AFP: Alfa-fetoproteína.

Também realizamos uma análise multivariada utilizando os Critérios de Milão Brasil no diagnóstico, mas este não permaneceu como fator de risco independente de recidiva (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise multivariada de fatores de risco pré-transplante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão Brasil utilizando “dados incompletos”

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
CMB diagn, não	3,29 (0,43 – 25,08)	0,251
AFP diagnóstico > 400 ng/mL	1,63 (0,77 – 3,45)	0,202
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	3,68 (1,77 – 7,63)	< 0,001
“Down-staging”, sim	1,08 (0,14 – 2,28)	0,716
Tratamento, sim	0,74 (0,33 – 1,64)	0,453

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CMB: Critérios de Milão Brasil; AFP: Alfa-fetoproteína.

1.2 Variáveis pós-transplante e risco de recidiva do CHC

Em relação aos fatores de risco pós-transplante, os achados também foram semelhantes aos observados na análise com “dados completos”. Na análise através da regressão múltipla de Cox, a presença de invasão vascular e o tamanho do nódulo > 30 mm, foram fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-TX. Quando realizada a análise utilizando os Critérios de Milão, a invasão vascular e os CM permaneceram como fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-transplante (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular utilizando “dados incompletos”

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	6,21 (3,68 – 10,46)	< 0,001
Nódulos satélites, sim	1,09 (0,64 – 1,88)	0,746
Número de nódulos		
2 a 3	2,24 (0,29 – 17,34)	0,441
>3	3,43 (0,43 – 27,21)	0,244
Tamanho do maior nódulo > 30 mm	1,76 (1,11 – 2,8)	0,017

RR: razão de risco; IC: interval de confiança.

Tabela 5 - Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão utilizando “dados incompletos”

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	5,1 (3 – 8,68)	< 0,001
Nódulos satélites, sim	1,36 (0,81 – 2,27)	0,242
Grau de diferenciação – CHCPD	4,39 (0,55 – 35,13)	0,164
Critérios de Milão no explante, não	2,13 (1,3 – 3,49)	0,003

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CHCPD: carcinoma hepatocelular pouco diferenciado.

Quando realizada a análise multivariada utilizando os Critérios de Milão Brasil no explante, a presença de invasão vascular e também os CMB permaneceram como fatores de risco independentes de recidiva do CHC pós-TX (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise multivariada de fatores de risco no explante de recidiva do carcinoma hepatocelular considerando os Critérios de Milão Brasil utilizando “dados incompletos”

Variável	Multivariável	
	RR (IC 95%)	p valor
Invasão vascular, sim	5,55 (3,26 – 9,44)	< 0,001
Nódulos satélites, sim	1,5 (0,89 – 2,51)	0,126
Grau de diferenciação - CHCPD	5,24 (0,66 – 41,29)	0,116
CMB no explante, não	2,13 (1,3 – 3,49)	< 0,001

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CMB: Critérios de Milão Brasil; CHCPD: carcinoma hepatocelular pouco diferenciado.

ANEXO D

Fatores prognósticos de sobrevida no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular

Como achado adicional do estudo, avaliamos os fatores prognósticos relacionados com a sobrevida do paciente transplantado com carcinoma hepatocelular e o impacto dos fatores pré-transplante e pós-transplante na sobrevida.

1. Variáveis pré-transplante e sobrevida

1.2 Variáveis clínicas e demográficas

Avaliando os dados clínicos e demográficos, observamos que os pacientes com idade > 60 anos e do sexo feminino apresentaram pior sobrevida pós-transplante quando comparados, respectivamente, aos pacientes com idade $\leq$ 60 anos ($p = 0,008$) e do sexo masculino ($p = 0,007$). Figuras 1 e 2.

Em relação à etiologia da hepatopatia crônica (Figura 3), os pacientes cuja etiologia relacionada com o CHC foi hepatite C, apresentaram pior sobrevida quando comparados aos pacientes transplantados com outras etiologias ($p = 0,007$). Na figura 4, observamos que os pacientes com hepatite B apresentaram melhor sobrevida do que os pacientes transplantados com VHC ou com outras etiologias ($p = 0,003$).

Figura 1 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com a idade

Figura 2 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o sexo

Figura 3 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com a etiologia: VHC versus não-VHC

Figura 4 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com a etiologia da hepatopatia crônica

Avaliando a correlação entre a função hepática e sobrevida, através da classificação de Child-pugh¹⁷ e do escore de MELD¹⁸, no momento da inclusão em lista de transplante, não observamos diferenças estatisticamente significativas, em termos de sobrevida, entre os grupos (Figuras 5 e 6).

Figura 5 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com a classificação de Child-pugh¹⁷ no momento de inclusão em lista de transplante

Figura 6 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o escore de MELD¹⁸ no momento de inclusão em lista de transplante

O motivo da inclusão do paciente em lista de transplante (CHC x MELD x outras situações especiais) não teve impacto na sobrevida. Os pacientes incluídos em lista por “Down-staging” apresentaram sobrevida semelhante aos pacientes incluídos sem realização de “Down-staging” (Figuras 7 e 8).

Figura 7 – Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o motivo de inclusão em lista de transplante

Figura 8 – Curva de sobrevida de acordo com a inclusão em lista de transplante por “Down-staging”

1.3 Estadiamento tumoral pré- TX

Avaliamos a influência do estadiamento tumoral do carcinoma hepatocelular, pelos exames de imagem no momento do diagnóstico, na sobrevida pós-transplante (Figuras 9 e 10). Em relação ao tamanho e número de nódulos no diagnóstico, os pacientes com tamanho do maior nódulo > 30 mm apresentaram uma tendência à pior sobrevida quando comparados aos pacientes com nódulo ≤ 30 mm, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,065$). Os pacientes com tumor único no momento do diagnóstico apresentaram uma sobrevida, em 5 anos, superior aos pacientes com 2 - 3 nódulos ou com > 3 nódulos, respectivamente, 77%, 69% e 64% ($p = 0,016$).

Figura 9 – Curva de sobrevivência dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o tamanho do maior nódulo no diagnóstico

Figura 10 – Curva de sobrevivência dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o número de nódulos no diagnóstico

Na Figura 11, demonstramos que os pacientes dentro dos Critérios de Milão, nos exames de imagem do diagnóstico, apresentaram uma tendência a maior sobrevida quando comparados aos pacientes fora dos CM, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,086$).

Quando avaliamos também os Critérios de Milão Brasil (Figura 12), os pacientes que estavam fora dos CM, mas dentro dos CMB, tiveram uma sobrevida de apenas 57%, em 5 anos, enquanto os pacientes dentro dos CM e fora de ambos os critérios tiveram uma sobrevida de 76% e 81%, respectivamente ($p = 0,007$). O que, provavelmente, justifica a melhor sobrevida observada para os pacientes FC, quando comparados com os pacientes dentro dos CMB, é o fato da maioria dos pacientes fora de ambos os critérios ter sido incluído em lista por “Down-staging”, apresentando assim melhor comportamento biológico tumoral.

Figura 11 – Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os Critérios de Milão (CM) no diagnóstico

Figura 12 – Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com CHC de acordo com os Critérios de Milão (CM) e Critérios de Milão Brasil (CMB) no momento do diagnóstico

1.4 Tempo de lista e tratamento ponte

Quando analisamos o tempo de lista (tempo entre a inclusão em lista de transplante e o transplante de fígado), não observamos diferença em termos de sobrevida entre os pacientes com maior ou menor tempo de espera em lista (Figura 13).

Figura 13 – Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o tempo de espera em lista de transplante

A realização ou não de “tratamento ponte”, para o carcinoma hepatocelular, na lista de transplante, não teve impacto na sobrevida do paciente transplantado com CHC. Nos pacientes que realizaram algum tratamento, o tipo de tratamento realizado também não teve impacto no prognóstico. Apesar de ter apresentando impacto na recidiva tumoral, a resposta ao tratamento pela avaliação de mRECIST não foi um fator prognóstico em termos de sobrevida. Figuras 14A, 14B e 15.

Figura 14 - Curvas de sobrevida de acordo com a realização ou não de “tratamento ponte” para o carcinoma hepatocelular pré-transplante (A) e de acordo com o tipo de tratamento realizado (B)

Figura 15 - Curva de sobrevida de acordo com a resposta radiológica ao tratamento realizado para o carcinoma hepatocelular no último exame de imagem pré-transplante pelos Critérios de mRECIST

1.5 Níveis séricos de alfa-fetoproteína e sobrevida pós-transplante

Assim como observado para a recidiva, os níveis séricos de AFP, tanto no momento do diagnóstico quanto pré-transplante, foram fatores prognósticos importantes para sobrevida do paciente transplantado com carcinoma hepatocelular. Na figura 16, observamos os vários níveis de AFP, no momento do diagnóstico, e sua relação com a sobrevida.

Figura 16 – Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os níveis séricos de AFP no momento do diagnóstico

Na figura 17A observamos que os pacientes com $\text{AFP} \leq 400$ ng/ml, no diagnóstico, apresentaram uma sobrevida, em 5 anos, de 75%, comparada a 57%, nos pacientes com $\text{AFP} > 400$ ng/ml ($p = 0,003$). O valor de $\text{AFP} > 1.000$ ng/ml, no diagnóstico, também foi um fator de pior prognóstico (Figura 17B).

Figura 17 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os níveis séricos de alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico: **A)** AFP > 400 ng/ml ou ≤ 400 ng/ml; **B)** AFP > 1.000 ng/ml ou ≤ 1.000 ng/ml

Resultados semelhantes também foram observados nos pontos de corte de 100 ng/ml e 200 ng/ml (Figuras 18A e 18B).

Figura 18 - Curva de sobrevivência dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os níveis séricos de alfa-feto proteína (AFP) no momento do diagnóstico: **A**) AFP > 100 ng/ml ou ≤ 100 ng/ml; **B**) AFP > 200 ng/ml ou ≤ 200 ng/ml

O nível sérico de AFP pré-transplante também foi fator prognóstico importante na sobrevida do paciente transplantado com carcinoma hepatocelular. Na figura 19, demonstramos a correlação entre os níveis séricos de AFP pré-TX e a sobrevida.

Figura 19- Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os níveis séricos de alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante

Realizamos a análise de sobrevida, nos pacientes transplantados com CHC, utilizando vários pontos de corte da AFP pré-transplante. A AFP pré-TX se mostrou um fator prognóstico nos seguintes pontos de corte: AFP > 100 ng/ml, AFP > 200 ng/ml e AFP > 400 ng/ml. O nível de AFP > 1.000 ng/ml mostrou uma tendência a pior sobrevida quando comparado a AFP ≤ 1.000 ng/ml, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (Figuras 20 e 21).

Figura 20 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os níveis séricos de alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante: **A)** AFP > 100 ng/ml ou ≤ 100 ng/ml; **B)** AFP > 200 ng/ml ou ≤ 200 ng/ml

Figura 21 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os níveis séricos de alfa-feto proteína (AFP) pré-transplante: **A)** AFP > 400 ng/ml ou ≤ 400 ng/ml; **B)** AFP > 1.000 ng/ml ou ≤ 1.000 ng/ml

Realizamos uma avaliação do efeito da variável contínua na razão de risco, conforme descrito na metodologia, para definir o melhor ponto de corte do nível sérico de AFP, no diagnóstico do carcinoma hepatocelular e pré-transplante. Este ponto de corte encontrado seria o nível sérico da AFP a partir do qual não observamos mudanças na sobrevida determinada pela AFP. Encontramos como pontos de corte uma AFP > 400ng/ml no momento do diagnóstico e AFP > 200ng/ml pré-transplante (Figuras 22A e 22B).

A

B

Figura 22 - Ponto de corte da alfa-feto proteína (AFP) em relação à sobrevida do paciente transplantado com carcinoma hepatocelular. A) AFP no momento do diagnóstico; B) AFP pré-transplante

2. Variáveis pós-transplante e sobrevida

2.1. Análise do Explante

Analizamos também o papel das variáveis pós-transplante na sobrevida. Quando avaliamos as variáveis do explante, os pacientes com número total de nódulos > 3 apresentaram pior sobrevida quando comparados aos pacientes com ≤ 3 nódulos ($p < 0,001$). O tamanho do maior nódulo, no explante, não teve influência significativa na sobrevida pós-TX (Figuras 23 e 24).

Figura 23 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o número total de nódulos no explante

Figura 24 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o tamanho do maior nódulo no explante

Em relação ao grau de diferenciação, os pacientes com CHC pouco diferenciado apresentaram pior prognóstico. Na figura 25, observamos que a sobrevida, em 5 anos, para os pacientes com necrose completa do tumor no explante foi de 82% e nos pacientes com CHC bem diferenciado, CHC moderadamente diferenciado e CHC pouco diferenciado foi de 79%, 74% e 66%, respectivamente ($p = 0,007$).

Os pacientes com nódulos satélites tiveram sobrevida, em 5 anos, de 63%, significativamente pior do que os pacientes sem nódulos satélites (Figura 26), que tiveram sobrevida de 76%, em 5 anos ($p = 0,013$).

CHCBD: carcinoma hepatocelular (CHC) bem diferenciado; CHCMD: CHC moderadamente diferenciado; CHCPD: CHC pouco diferenciado

Figura 25 – Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o grau de diferenciação no explante

Figura 26 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com a presença de nódulos satélites no explante

A invasão vascular e o tipo de invasão vascular também foram fatores prognósticos importantes (Figuras 27 e 28). Os pacientes sem invasão vascular apresentaram uma sobrevida em 5 anos de 78% versus 64% nos pacientes com invasão vascular ($p < 0,001$). Quando analisado o tipo de invasão vascular, os pacientes com IV macroscópica apresentaram uma sobrevida de apenas 50%, em 5 anos, enquanto os pacientes com IV microscópica e sem invasão vascular apresentaram uma sobrevida, em 5 anos, respectivamente, de 63% e 78% ($p < 0,001$).

Figura 27 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com a presença de invasão vascular no explante

Micro: invasão vascular microscópica no explante; Macro: invasão vascular macroscópica no explante; Não: ausência de invasão vascular no explante

Figura 28 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o tipo de invasão vascular no explante

Nós avaliamos também a sobrevida em relação ao estágio tumoral no explante pelos Critérios de Milão e Critérios de Milão Brasil (Figuras 29 a 31). Os pacientes com estágio tumoral fora dos CM no explante tiveram uma sobrevida de 68%, em 5 anos, significativamente pior do que os pacientes com CHC dentro dos CM, que apresentaram sobrevida de 79%, em 5 anos ($p < 0,001$). Quando subdividimos os pacientes em dentro dos Critérios de Milão, fora dos CM, mas dentro dos Critérios de Milão Brasil, e fora de ambos os critérios, os pacientes apresentaram uma sobrevida em 5 anos, respectivamente, de 79%, 69% e 66% ($p < 0,001$). Também, quando analisamos a sobrevida de acordo com os Critérios de Milão Brasil no explante, os pacientes fora dos CMB apresentaram pior sobrevida quando comparado aos pacientes dentro dos CMB ($p < 0,001$).

Figura 29 – Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os Critérios de Milão (CM) no explante

FC: fora de ambos os critérios

Figura 30 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os Critérios de Milão (CM) e Critérios de Milão Brasil (CMB) no explante

Figura 31 – Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com os Critérios de Milão Brasil no explante (CMB)

2.2 Imunossupressão pós-transplante e sobrevida

Avaliamos a influência da imunossupressão pós-transplante no prognóstico do paciente transplantado com carcinoma hepatocelular. Não observamos diferenças, em termos de sobrevida, entre os vários esquemas terapêuticos utilizados (Figura 32).

IC: inibidores de calcineurina; IMTOR: inibidores de m-TOR

Figura 32 - Curva de sobrevida dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o esquema de imunossupressão pós-transplante

ANEXO E

Fatores prognósticos de recidiva e sobrevida no paciente transplantado com carcinoma hepatocelular utilizando AFP pré-transplante

1. Fatores de risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante utilizando AFP pré-TX

Realizamos análises adicionais, através da Regressão Múltipla de Cox, retirando da análise a AFP do diagnóstico e mantendo apenas a AFP pré-TX. O objetivo foi avaliar, de forma mais detalhada, o papel da AFP pré-Tx no risco de recidiva do CHC pós-TX. Os resultados foram similares aos observados anteriormente, reforçando a importância dos níveis elevados de AFP como fator de risco de recidiva do CHC pós-TX. A AFP pré-TX > 200 ng/ml e o estadiamento tumoral nos exames de imagem no momento do diagnóstico, avaliado pelo número de nódulos e tamanho do maior nódulo ou pelos Critérios de Milão, se mantiveram como fatores de risco independentes de recidiva tumoral pós-transplante (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Análise multivariada de fatores de risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante utilizando AFP pré-TX

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Nº de nódulos diagnóstico		
2 a 3	2,11 (1,28 – 3,49)	0,004
>3	3,35 (1,36 – 8,26)	0,008
Tamanho maior diag >30 mm	2,38 (1,43 – 3,95)	0,001
“Down-staging”	0,9 (0,41 – 1,96)	0,782
Tratamento em lista, sim	0,8 (0,42 – 1,53)	0,502
AFP pré-transplante		
> 200 ng/mL	4,82 (2,97 – 7,84)	< 0,001

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; AFP: alfa-fetoproteína.

Tabela 2 - Análise multivariada de fatores de risco de recidiva do carcinoma hepatocelular pós-transplante utilizando os Critérios de Milão no diagnóstico e AFP pré-TX

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Critérios de Milão diagn, não	3,36 (1,79 – 6,33)	< 0,001
“Down-staging”, sim	0,71 (0,3 – 1,67)	0,434
Tratamento, sim	0,88 (0,47 – 1,65)	0,692
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	5,16 (3,14 – 8,46)	< 0,001

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; AFP: Alfa-fetoproteína.

Também realizamos uma análise multivariada utilizando os Critérios de Milão Brasil no diagnóstico e a AFP pré-TX, mas os CMB não permaneceram como um fator de risco independente de recidiva do CHC pós-transplante (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise multivariada de fatores de risco de recidiva do CHC pós-transplante utilizando os Critérios de Milão Brasil (CMB) no diagnóstico e AFP pré-TX

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
CMB diagn, não	3,33 (0,82 – 13,42)	0,09
“Down-staging”, sim	0,64 (0,15 – 2,74)	0,55
Tratamento, sim	0,84 (0,44 – 1,6)	0,598
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	4,91 (3,03 – 7,98)	< 0,001

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CMB: Critérios de Milão Brasil; AFP: alfa-fetoproteína.

2. Fatores prognósticos de sobrevida do paciente transplantado com carcinoma hepatocelular utilizando a AFP pré-TX

Realizamos uma análise, pela Regressão Múltipla de Cox, considerando apenas a AFP pré-TX e retirando a AFP no momento do diagnóstico, para avaliação dos fatores prognósticos de sobrevida no paciente transplantado com CHC. Na análise multivariada, a idade > 60 anos, a etiologia da hepatopatia (VHC), o número de nódulos no diagnóstico e os níveis séricos de AFP pré-TX > 200 ng/ml permaneceram como fatores independentes de pior sobrevida pós-transplante (Tabela 4).

Nós realizamos uma segunda análise multivariada considerando os Critérios de Milão. A idade > 60, a etiologia da hepatopatia (VHC), a AFP pré-TX > 200 ng/ml e os Critérios de Milão no diagnóstico permaneceram como fatores independentes de pior sobrevida pós-transplante (Tabela 5). Realizamos, também, uma análise considerando os CMB, mas estes não permaneceram como fator de risco independente de pior sobrevida (Tabela 6).

Tabela 4 - Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante considerando AFP pré-TX

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Idade > 60 anos	1,63 (1,22 – 2,18)	0,001
Sexo masculino	0,7 (0,5 – 0,97)	0,033
Etiologia não VHC	0,67 (0,49 – 0,92)	0,013
MELD inclusão > 20	1,55 (0,9 – 2,69)	0,115
Nº de nódulos diagnóstico >3	2,3 (1,26 – 4,18)	0,006
Maior nódulo diagnóstico > 30 mm	1,64 (1,19 – 2,25)	0,003
“Down-staging”, sim	0,7 (0,36 – 1,35)	0,284
Tratamento pré-TX, sim	0,79 (0,53 – 1,19)	0,261
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	1,56 (1,01 – 2,4)	0,044

RR: Razão de Risco; IC: Intervalo de confiança; VHC: vírus da hepatite C; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; AFP: alfa-fetoproteína.

Tabela 5 - Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante considerando os Critérios de Milão no diagnóstico e a AFP pré-TX

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Idade > 60 anos	1,62 (1,21 – 2,17)	0,001
Sexo masculino	0,69 (0,49 – 0,95)	0,025
Etiologia não VHC	0,68 (0,5 – 0,94)	0,018
MELD inclusão > 20	1,51 (0,88 – 2,6)	0,138
CM no diagnóstico, não	1,93 (1,27 – 2,92)	0,002
“Down-staging”, sim	0,6 (0,3 – 1,21)	0,115
Tratamento pré-TX, sim	0,84 (0,56 – 1,24)	0,38
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	1,59 (1,03 – 2,44)	0,035

RR: Razão de Risco; IC: Intervalo de confiança; VHC: vírus da hepatite C; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; CM: Critérios de Milão; AFP: alfa-fetoproteína.

Tabela 6 - Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida pós-transplante considerando os Critérios de Milão Brasil no diagnóstico e a AFP pré-TX

Variável	Regressão Múltipla de Cox	
	RR (IC 95%)	p valor
Idade > 60 anos	1,57 (1,18 – 2,09)	0,002
Sexo masculino	0,7 (0,51 – 0,98)	0,036
Etiologia não VHC	0,68 (0,5 – 0,93)	0,015
MELD inclusão > 20	1,52 (0,88 – 2,62)	0,136
CMB no diagnóstico, não	1,45 (0,52 – 4,03)	0,471
“Down-staging”, sim	0,71 (0,25 – 2,03)	0,527
Tratamento pré-TX, sim	0,83 (0,56 – 1,24)	0,361
AFP pré-transplante > 200 ng/mL	1,58 (1,03 – 2,43)	0,037

RR: Razão de Risco; IC: Intervalo de confiança; VHC: vírus da hepatite C; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; CMB: Critérios de Milão Brasil; AFP: alfa-fetoproteína.

10 REFERÊNCIAS

10. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386.
2. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.
3. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: Outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):344-55.
4. Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(1):1-17.
5. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):223-38.
6. Altekruse SF, Henley SJ, Cucinelli JE, McGlynn KA. Changing hepatocellular carcinoma incidence and liver cancer mortality rates in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):542-53.
7. Paranagua-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JI, Alves VA, Sherman M, Carrilho FJ. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):386-93.

8. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(0):1-10.
9. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):161-73.
10. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285-90.
11. El Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? where do we go?. *Hepatology*. 2014;60(5):1767-75.
12. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*. 2009;49(3):851-9.
13. Chagas AL, Kikuchi LOO, Oliveira CPMS, Vezozzo DCP, Mello ES, Oliveira AC, Cella LC., Herman P, Bachella T, Caldwell SH, Alves VA, Carrilho FJ. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? *Brazilian J Med Biol Res*. 2009;42(10):958-62.
14. Nogueira JA, Ono-Nita SK, Nita ME, de Souza MMT, do Carmo EP, Mello AS, Scapulatempo C, Paranaguá-Vezozzo DC, Carrilho FJ, Alves VA. 249 TP53 mutation has high prevalence and is correlated with larger and poorly differentiated HCC in Brazilian patients. *BMC Cancer*. 2009;9:204.

15. Fattovich G, Stronffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology*. 2004;127: 35-50.
16. Evangelista AS, Nakhle MC, de Araújo TF, Abrantes-Lemos CP, Deguti MM, Carrilho FJ, Cançado EL. HFE genotyping in patients with elevated serum iron indices and liver diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:164671.
17. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):649-9.
18. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
19. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
20. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
21. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
22. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379(9822):1245-55.
23. Liccioni A, Reig M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis*. 2014;32:554-63.

24. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1018-22.
25. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334(11):693-9.
26. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):514-24.
27. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010; 52:762-73.
28. Kikuchi L, Menezes M, Chagas AL, Tani CM, Alencar RS, Diniz MA, Alves VA, D'Albuquerque LA, Carrilho FJ. Percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma: risk factors for survival. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1585-93.
29. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11 (9):525-35.
30. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60.

31. Queiroz NSF, Kikuchi L, Bezerra ROF, Alencar, RSSM, Chagas AL, Tani CM, Diniz MA, Santos ACB, Moreira AM, Rocha MS, D'Albuquerque LAC, Carnevale FC, Carrilho FJ. Use of initial modified RECIST tumor response evaluation criteria for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization with drug-eluting beads. *Journal of Cancer Therapy*, 2015, 6, 1115-1123.
32. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(4):378-90.
33. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
34. Starzl TE, Porter KA, Brettschneider L, Penn I, Bell P, Putnam CW, McGuire RL. Clinical and pathologic observations after the orthotopic transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;128(2): 327-39.
35. Starzl TE. The saga of liver replacement, with particular reference to the reciprocal influence of liver and Kidney transplantation (1955-1967). *J Am Coll Sur*. 2002;195(5):587-610.

36. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin Jr AJ, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168(3):392-415.
37. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery.* 1991;110(4):726-34.
38. Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology.* 1994;20(1 Pt 2):33S-40S.
39. Bhorri S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28(5):867-79.
40. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg.* 1991;15(2):270-85.
41. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 1991; 214(3):221-8.
42. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg.* 1993; 218(2):145-51.
43. Moreno P, Jaurieta E, Figueras J, Benasco C, Rafecas A, Fabregat J, Torras J, Casanovas T, Casais L. Orthotopic liver transplantation: treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc.* 1995;27(4):2296-8.

44. Romani F, Belli LS, Rondinara SF, De Carlis L, Rimoldi P, Riolo F, Bellati G, Ideo G, Belli L. The role of transplantation in small hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis of the liver. *J Am Coll Surg*. 1994; 178(4):379-84.
45. Figueras J, Jaurrieta E, Valis C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, Frabegat J, Casanovas T, Torras J, Baliellas C, Ibañez L, Moreno P, Casais L. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without Hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology*. 1997;25(6):1485-9.
46. Starzl TE, Zitelli BJ, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Gartner JC, Gordon RD, Malatuck JJ, Fox IJ, Urbach AH, Van Thiel DH. Changing concepts: liver replacement for hereditary tyrosinemia and hepatoma. *J Pediatr*. 1985;106(4):604-6.
47. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):311-22.
48. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Franca A, Brú C, Navasa M, Ayuso MC, Solé M, Real MI, Vilana R, Rimola A, Visa J, Rodés J. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*. 1998;27(6):1572-7.
49. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001;33(5):1080-6.
50. Mancuso A, Perricone G. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: State of the art. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(3):176-81.

51. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14 (4),203-17.
52. Fahrner R, Dondorf F, Ardelt M, Dittmar Yves, Settmacher U, Rauchfuß F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma - factors influencing outcome and disease-free survival. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12071-82.
53. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17(Suppl 2):S44-57.
54. European Association for the Study of the Liver - European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85.
56. Carrilho FJ, Mattos AA, Vianey A, Vezozzo DCP, Marinho F, Souto FJ, Cotrim HP, Coelho HS, Silva I, Garcia JH, Kikuchi L, Lofego P, Andraus W, Strauss E, Silva G, Altikes I, Medeiros JE, Bittencourt PL, Parise ER. Brazilian Society of Hepatology recommendations for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(Suppl 1):2-14.
57. United Network for Organ Sharing. Available at: <https://www.unos.org/policy/policy-development>.

58. Wiesner R, Freeman R, Mulligan D. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S261-7.
59. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-403.
60. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet*. 2009;10(1):35-43.
61. Takada Y, Uemoto S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Kyoto experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010; 17:527-32.
62. Fan J, Zhou J, Xu Y, Qiu SJ, Wu ZQ, Yu Y, Huang XW, Tang ZY, Wang YQ. Indication of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Shanghai Fudan Criteria. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006; 86(18):1227-31.
63. Zheng SS, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, Liang TB, Wu LM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008; 85(12):1726-32.

64. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, Ko GY, Park KM, Ha TY, Song GW. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl.* 2008;14(7):935-45.
65. Soriano A, Varona A, Gianchandani R, Moneva M, Arranz J, Gonzalez A, Barrera A. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: Past and future. *World J Hepatol.* 2016;8(1):58-68.
66. Dutkowski P, Linecker M, De Oliveira ML, Müllhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology.* 2015;148(2):307-23.
67. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. (Eds). 7th ed. New York: Springer; 2010. p.175.
68. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, McGilvray I, Ghanekar A, Selzner M, Greig PD, Grant DR. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg.* 2011;253(1):166-72.
69. Macdonald B, Sewell JL, Harper AM, Roberts JP, Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of factors predicting outcome in 1074 patients in OPTN Region 5. *Clin Transplant.* 2015;29(6):506-12.
70. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2013;19(6):634-45.

71. Grąt M, Kornasiewicz O, Lewandowski Z, Hołówko W, Grąt K, Kobryń K, Patkowski W, Zieniewicz K, Krawczyk M. Combination of morphologic criteria and α -fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation minimizes the problem of posttransplant tumor recurrence. *World J Surg.* 2014; 38(10):2698-707.
72. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology.* 2009;49(3):832-8.
73. Lai Q, Avolio AW, Manzia TM, Sorge R, Agnes S, Tisone G, Berloco PB, Rossi M. Combination of biological and morphological parameters for the selection of patients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(2):E125-31.
74. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigsen J, Pageaux GP, Chazouillères O, Salame E, Hilleret MN, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay D, Cherqui D; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143(4):986-94.e3; quiz e14-5.
75. Cillo U, Giuliani T, Polacco M, Manley LMH, Crivellari G, Vitale A. Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(1): 232-52.

76. Guerrero-Misas M, Rodríguez-Perálvarez M, la Mata MD. Strategies to improve outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving a liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(4):649-61.
77. Li HL, Ji WB, Zhao R, Duan WD, Chen YW, Wang XQ, Yu Q, Luo Y, Dong JH. Poor prognosis for hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization pre-transplantation: retrospective analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(12):3599-606.
78. Yao FY, Fidelman N. Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: where do we stand with tumor down-staging? *Hepatology.* 2016;63(3):1014-25.
79. Nagai S, Yoshida A, Facciuto M, Moonka D, Abouljoud MS, Schwartz ME, Florman SS. Ischemia time impacts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Hepatology.* 2015;61(3):895-904.
80. Kornberg A, Witt U, Kornberg J, Friess H, Thrum K. Extended ischemia times promote risk of HCC recurrence in liver transplant patients. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2832-9.
81. Liu L, Wang Z, Jiang S, Shao B, Liu J, Zhang S, Zhou Y, Zhou Y, Zhang Y. Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: a metaanalysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64261.
82. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):411-9.

83. Cholongitas E, Mamou C, Rodriguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2014;27(10):1039-49.
84. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116-25.
85. Teng CL, Hwang WL, Chen YJ, Chang KH, Cheng SB. Sorafenib for hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria after orthotopic liver transplantation: a case control study. *World J Surg Oncol*. 2012;10:41.
86. Wu J, Sun H, Han Z, Peng Z. A single center experience: posttransplantation adjuvant chemotherapy impacts the prognosis of hepatocellular carcinoma patients. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(3):430-4.
87. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11 Suppl 2:S45-6.
88. Schwartz M, Roayaie S, Llovet J. How should patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation be treated? *J Hepatol*. 2005;43(4):584-9.
89. Zimmerman MA, Grhobrial M, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, Busuttil RW. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008;143(2):182-8.

-
90. Bacchella T, Machado MC. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. *Transplant Proc.* 2004;36(4):929-30.
 91. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros M de M, Almeida MD, Pedroso PT, Rocco RA, Meira Filho SP. Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas. *Einstein (São Paulo)*. 2015;13(1):149-52.
 92. Mies S, Massarollo PC, Baia CE, Kallas MR, Raia S. Liver transplantation in Brazil. *Transplant Proc.* 1998;30(6):2880-2.
 93. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado (2008-2015). *Registro Brasileiro de Transplantes*, 2015; ano XXI, nº 4.
 94. Brasil. Ministério da Saúde Gabinete do Ministro. Portaria no 1.160, de 29 de maio de 2006.
 95. Freitas ACT, Parolin MB, Standnik L, Coelho JCU. Carcinoma hepatocelular: impacto do tempo em lista e das formas de tratamento pré-operatório na sobrevida do transplante de fígado cadavérico na era pré-MELD em um centro no Brasil. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(7):189-94.
 96. Batista TP, Miranda LEC, Sabat BD, Melo PSV, Fonseca Neto OCL, Amorim AG, Lacerda CM. Fatores prognósticos não oncológicos no carcinoma hepatocelular tratado com transplante hepático. *Acta Cir Bras.* 2012;27(6):396-403.

97. Costa PE, Vasconcelos JB, Coelho GR, Barros MA, Neto BAF, Pinto DS, Júnior JT, Correia FG, Garcia JH. Ten-year experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a federal university hospital in the Northeast of Brazil. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1794-8.
98. Machado A, Kiss G, Ernani L, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, Cerski CT, Coral G, Brandão A; Liver Transplantation Group. Validation of the "Metroticket" model in a cohort of patients transplanted for hepatocellular carcinoma in southern Brazil. *Clin Transplant.* 2015;29(9):806-12.
99. Teixeira AC, Mente ED, Castro-e-Silva O, Sankarankutty AK, Cantão CA, Souza FF, Abud D, Muglia V, Elias-Junior J, Martinelli AL. Treatment of hepatocellular carcinoma with liver transplantation: a single-center experience from Brazil. *Transplant Proc.* 2010;42(2):502-4.
100. São Paulo. Diário Oficial do Estado de São Paulo. Resolução SS nº 151, de 14 de agosto de 2010. Seção I, p.29-35.
101. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 neoplasms. *Cancer.* 1954;7(3):462-503.
102. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958 Jun 1;53(282):457-81.
103. Cox DR. Regression models and life-tables. *Breakthroughs in Statistics.* New York: Springer; 1992. p. 527-541.
104. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika.* 1982 Apr 1:239-41.

105. Harrell Jr FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. New York: Springer-Verlag; 2001.
106. Rubin DB. Multiple imputation after 18+ years. Journal of the American Statistical Association. 1996;91(434):473-89.
107. Little RJA. Missing data adjustments in large surveys. Journal of Business Economics and Statistics. 1998;6:287-301.
108. Chambless LE, Cummiskey CP, Cui G. Several methods to assess improvement in risk prediction models: extension to survival analysis. Stat Med. 2011;30(1):22-38.
109. Pencina M, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. Stat Med 2011;30(1):11-21.
110. Uno H, Tian L, Cai T, Kohane IS, Wei LJ. A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. Stat Med. 2013;32(14):2430-42.
111. Team RC. R language definition. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2016.
112. European Liver Transplant Registry. 2016. Disponível em www.eltr.org. Accessed 25 April 2017.
113. Yang JD, Larson JJ, Watt KD, Allen AM, Wiesner RH, Gores GJ, Roberts LR, Heimbach JA, Leise MD. Hepatocellular carcinoma is the most common indication for liver transplantation and placement on the waitlist in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(5):767-775.

114. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver transplantation in Brazil. *Liver Transpl.* 2016;22(9):1254-8.
115. Massarollo PC, Coppini AZ, Salzedas-Netto AA, Coelho FF, Minami T, Gonzalez AM. Favorable long-term outcome in patients submitted to liver transplantation after downstaging of hepatocellular carcinoma according to a Brazilian Selection Protocol. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2338-40.
116. Sá GP, Vicentine FP, Salzedas-Netto AA, Matos CA, Romero LR, Tejada, Massarollo PC, Lopes-Filho GJ, Gonzalez AM. Liver transplantations for hepatocellular carcinoma in São Paulo: 414 cases by the Milan/Brazil Criteria. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(4):240-5.
117. Boteon YL, Carneiro da Silva AP, Boin IF, de Ataíde EC. Evaluation of recurrence predictors and survival probability after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis from a single center. *Transplant Proc.* 2016;48(6):2087-93.
118. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, Harper AM, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2017; 17 Suppl 1:174-251.
119. Fayek SA, Quintini C, Chavin KD, Marsh CL. The current state of liver transplantation in the United States. Perspective from American Society of Transplant Surgeons (ASTS) Scientific Studies Committee and endorsed by ASTS Council. *Am J Transplant.* 2016;16(11):3093-104.

120. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FSJ, Burroughs A, All the contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675-88.
121. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataíde EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varón A, Anders M, Zerega A, Menéndez J, Zapata R, Muñoz L, Padilla Machaca M, Soza A, McCormack L, Poniachik J, Podestá LG, Gadano A, Boin IS, Duvoux C, Silva M; Latin American Liver Research, Education and Awareness Network (LALREAN). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int*. 2016;36(11):1657-67.
122. De'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015 October 21; 21(39): 11185-11198.
123. Hollebecque A, Decaens T, Boleslawski E, Mathurin P, Duvoux C, Pruvot FR, Dharancy S. Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(5):361-9.
124. Fernandez-Sevilla E, Allard MA, Selten J, Golse Nicolas, Vibert E, Cunha AS, Cherqui D, Castaing D, Adam R. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is there a place for resection? *Liver Transpl*. 2017;23(4):440-7.

125. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, Finn RS, Tong M, Hiatt JR, Busuttil RW. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. *J Am Coll Surg*. 2015;220(4):416-27.
126. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group (110 colaboradores). Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1);e11-22.
127. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, Krieger NR, Schwartz ME. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004;10(4):534-40.
128. Rahimi RS, Trotter JF. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):323-30.
129. Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttil RW, Agopian VG. Predicting mortality in patients developing recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: impact of treatment modality and recurrence characteristics. *Ann Surg*. 2017; 266(1):118-25.

130. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E, Castells L, Sandroussi C, Bilbao I, Dopazo C, Grant DR, Lázaro JL, Caralt M, Ghanekar A, McGilvray ID, Lilly L, Cattral MS, Selzner M, Charco R, Greig PD. Benefit of treating hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation and analysis of prognostic factors for survival in a large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2286-94.
131. Na GH, Hong TH, You YK, Kim DG. Clinical analysis of patients with hepatocellular carcinoma recurrence after living-donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016;22(25):5790-9.
132. Nagai S, Mangus RS, Kubal CA, Ekser B, Fridell JA, Klingler KR, Maluccio MA, Tector AJ. Prognosis after recurrence of hepatocellular carcinoma in liver transplantation: predictors for successful treatment and survival. *Clin Transplant*. 2015;29(12):1156-63.
133. Irtan S, Barbier L, Francoz C, Dondéro F, Durand F, Belghiti J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: is zero recurrence theoretically possible? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2016;15(2):147-51.
134. Rodríguez-Castro KI, Martin ED, Gambato M, Lazzaro S, Villa E, Burra P. Female gender in the setting of liver transplantation. *World J Transplant* 2014;4(4):229-242.
135. Campsen J, Zimmerman M, Trotter J, Hong J, Freise C, Brown RS, Cameron A, Ghobrial M, Kam I, Busuttil R, Saab S, Holt C, Emond JC, Stiles JB, Lukose T, Chang MS, Klintmalm G. Multicenter review of liver transplant for hepatitis B-related liver disease: disparities in gender and ethnicity. *Clin Transplant* 2013; 27: 829-837.

136. Belli LS, Romagnoli R, Nardi A, Marianelli T, Donato F, Corradini SG, Iemmolo RM, Morelli C, Pasulo L, Rendina M, Martin ED, Ponziani FR, Volpes R, Strazzabosco M, Angelico M; Liver Match Investigators. Recipient female gender is a risk factor for graft loss after liver transplantation for chronic hepatitis C: Evidence from the prospective Liver Match cohort. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(8):689-94.
137. Burra P, De Martin E, Gitto S, Villa E. Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(2):122-34.
138. Durand F, Francoz C. The future of liver transplantation for viral hepatitis. *Liver Int*. 2017;37(Suppl. 1):130-5.
139. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148(3):547-55.
140. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):491-7.
141. Pham T, Dick TB, Charlton MR. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):403-17.
142. Mazzaferro V. Squaring the circle of selection and allocation in liver transplantation for HCC: An adaptive approach. *Hepatology*. 2016;63(5):1707-17.
143. Shiffman ML, Vargas HE, Everson GT. Controversies in the management of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9(11):1129-44.

144. OPTN. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies, effective 10/8/2015.
145. Ioannou GN. How can we improve prioritization for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma? *Liver Transpl.* 2016; 22(10):1321-3.
146. Sharr WW, Chan SC, Lo CM. Current status of downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transplantation* 2014;97(8S):S10-S17.
147. Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1347-54.
148. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, Perrin H, Azoulay D. Influence of pre-operative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226(6):688-701.
149. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Monch C, Bittinger F, Hoppe-Lotichius M, Schuchmann M, Victor Am Pitton M. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006; 12(8):1260-7.
150. Sandroussi C, Guba M, Sandhu L, Ghanekar A, McGilvray ID, Selzner M, et al. Response to pretransplant therapy predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2010; 10 (Conference: American Transplant Congress 2010, ATC 2010):198.

151. Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, Otto G, Rossi M, Tisone G, Goffette P, Vogel W, Pitton MB, Lerut J; European Hepatocellular Cancer Liver Transplant Study Group. Alpha-fetoprotein and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(10):1108-18.
152. Kim DJ, Clark PJ, Heimbach J, Rosen C, Sanchez W, Watt K, Charlton MR. Recurrence of hepatocellular carcinoma: importance of mRECIST response to chemoembolization and tumor size. *Am J Transplant.* 2014;14(6):1383-90.
153. Morris PD, Laurence JM, Yeo D, Crawford M, Strasser SI, McCaughan GW, Sandroussi C. Can response to locoregional therapy help predict longterm survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma? A systematic review. *Liver Transpl.* 2017;23(3):375-85.
154. Yao FY, Mehta N, Flemming JA, Hameed B, Fix O, Hirose R, Fidelman N, Kerlan Jr RK, Roberts JP. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology.* 2015;61(6):1968-77.
155. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, Vivarelli M, Golfieri R, D'Errico Grigioni A, Panzini I, Morelli C, Bernardi M, Bolondi L, Pinna AD. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transpl.* 2008;8(12):2547-57.
156. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, Cooper A, Esquivel C, Nguyen MH. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transpl.* 2009;9(5):1158-68.

-
157. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, Roberts J, Reich DJ, Schwartz ME, Miele L, Lee FT, Florman S, Yao F, Harper A, Edwards E, Freeman R, Lake J. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16(3):262-78.
 158. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, Ibrahim SM, Sato KT, Baker T, Miller FH, Omary R, Abecassis M, Salem R. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transpl*. 2009;9(8):1920-8.
 159. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35(3):421-30.
 160. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2):228-47.
 161. Charrière B, Maulat C, Suc B, Muscari F. Contribution of alpha-fetoprotein in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016;8(21):881-90.
 162. Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibañez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17 Suppl 2:S117-27.

163. Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, Rasmussen A. Serologic and molecular biomarkers for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30(3):171-7.
164. Takada Y, Tohyama T, Watanabe J. Biological markers of hepatocellular carcinoma for use as selection criteria in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(4):279-86.
165. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl*. 2014;20(8):945-51.
166. Donat M, Alonso S, Pereira F, Ferrero E, Carrión L, Acin-Gándara D., Moreno E. Impact of histological factors of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48(6):1968-77.
167. Han K, Tzimas GN, Barkun JS, Metrakos P, Tchervenkov JL, Hilzenrat N, Wong P, Deschênes M. Preoperative alpha-fetoprotein slope is predictive of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(2):39-45.
168. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, Lemoine A, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant*. 2010;10(1):129-37.

169. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, Toso C. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011;55(4):814-9.
170. El-Gazzaz G, Sourianarayanane A, Menon KV, Sanabria J, Hashimoto K, Quintini C, Kelly D, Eghtesad B, Miller C, Fung J, Aucejo F. Radiologic-histological correlation of hepatocellular carcinoma treated via pre-liver transplant locoregional therapies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(1):34-41.
171. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Lössch C, Beckebaum S, Broelsch CE, Lang H. Meta-analysis of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on 1,198 cases. *Eur J Med Res*. 2007;12(10):527-34.
172. Agopian VG, Morshedi MM, McWilliams J, Harlander-Locke MP, Markovic D, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, Busuttil RW. Complete pathologic response to pretransplant locoregional therapy for hepatocellular carcinoma defines cancer cure after liver transplantation: analysis of 501 consecutively treated patients. *Ann Surg*. 2015;262(3):536-45; discussion 543-5.